MEDICINA INTERNĂ

VI

EDITURA MEDICALĂ

Scanned with OKEN Scanner

MEDICINA INTERNĂ

VOL. VI

SÎNGELE, GLANDELE ENDOCRINE, ALERGIA

Scanned with OKEN Scanner

MEDICINA INTERNĂ

SUB REDACȚIA

Acad. prof. dr. N. GH. LUPU
MEDIC EMERIT, LAUREAT AL PREMIULUI DE STAT

Volumul al VI-lea

SÎNGELE, GLANDELE ENDOCRINE, ALERGIA

REDACTORI RESPONSABILI:

Dr. R. PĂUN, dr. E. SEROPIAN, prof. dr. P. TEODORESCU

AUTORI:

Prof. dr. I. BRUCKNER (*București*), dr. P. GROZEA (*București*), prof. dr. S. IAGNOV (*București*), acad. prof. dr. N. GH. LUPU (*București*), acad. prof. dr. ȘT.-M. MILCU, (*București*) dr. C. OLARU (*București*), dr. A. PAPPO (*București*), dr. R. PĂUN (*București*), dr. M. PETRESCU (*București*), dr. S. PURICE (*București*), dr. E. SEROPIAN (*București*), prof. dr. GH. TUDORANU (*Iași*)

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREȘTI
1959

Scanned with OKEN Scanner

TABLA DE MATERII

	Pag.
SÎNGELE	9
Morfofiziologia sistemului hematopoetic, prof. dr. I. BRUCKNER	9
Sistemul reticulo-histiocitar	9
Măduva oaselor	11
Splina	12
Ţesutul limfatic	14
Sîngele	14
Plasma	14
Celulele sîngelui	21
Hematopoeza	38
Examenul morfo-funcţional al sîngelui şi organelor hematopoetice, prof. dr. I. BRUCKNER şi dr. S. PURICE	45
Generalităţi.	45
Tehnica recoltării sîngelui	46
Volumul sau masa sanguină	47
Hematocritul	48
Dozarea proteinelor plasmatice	49
Numărătoarea eritrocitelor şi leucocitelor	51
Dozarea hemoglobinei	54
Determinarea constantelor şi indicilor eritrocitari	56
Dozarea urobilinei în materiile fecale	60
Testarea fragilităţii eritrocitelor	60
Măsurarea vitezei de sedimentare a eritrocitelor	61
Formula leucocitară	62
Testul de fragilitate capilară	64
Numărătoarea trombocitelor	64
Timpul de sîngerare	65
Retracţia cheagului	65
Timpul de coagulare	66
Timpul de coagulare plasmatică (Howel)	66
Timpul de protrombină	67
Mielograma	71
Puncţia ganglionară	73
Puncţia splenică	73
Patologia sistemului eritrocitar, prof. dr. S. IAGNOV şi dr. A. PAPPO	75
Consideraţii generale	75
Anemiile	78
Anemia posthemoragică acută	78
Anemii hemolitice	80
Tipuri de anemii hemolitice	85
Reticuloza hemolitică icterigenă	86
Talasanemia	87
Anemia ovalocitară	88
Anemia drepanocitară	88
Anemia hemolitică macrocitară (Dyke-Young)	88
Anemia hemolitică acută (Lederer-Brill)	88
Hemoglobinuria	89
Anemii feriprive	89
Tipuri de anemii feriprive	96
Cloroza	96
Cloranemia achilică	97
Anemii prin deficit al factorilor de maturaţie. (Boala Addison-Biermer şi anemiile parabiermeriene)	97
Anemii prin deficit de generare	112
Anemii prin hipoplazie (mielotoxice)	112
Anemii prin metaplazie şi neoplazie	115
Eritroblastoze	115
Poliglobulii (policitemii)	116
Patologia sistemului leucocitar, prof. dr. GH. TUDORANU	122
Variaţiile leucocitelor în diverse boli	122
Leucocitoze. Neutrofilia	123
Leucocitoze infecţioase	123
Reacţii leucemoide	125
Leucopenii	125
Leucopenii infecţioase	126

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Leucopenii toxice 127
Leucopeniile din bolile de sînge şi bolile organelor hematopoetice .. 128
Leucopeniile din carenţele alimentare. 128
Leucopenii de alte cauze 129
Mononucleoze 129
Eozinofilia 130
Limfocitoza 130
Mononucleoza infecţioasă (boala Filatov-Pfeiffer) 130
Limfocitoza acută infecţioasă 135
Agranulocitoza 136
Panmieloftizia. 145
Aleucia toxialimentară 147
Leucozele 148
Leucozele cronice 151
Mieloleucoza cronică (leucemia mieloidă cronică) 151
Mieloleucoze cronice, forme rare atipice, cu predominanţă neutrofilă, eozinofilă, bazofilă şi megacariocitară 155
Limfoleucoza cronică. 156
Limfoleucoza cronică aleucemică . 159
Leucozele acute 163
Mieloleucoza acută 163
Limfoleucoza acută 166
Eritromieloză acută (Di Guglielmo) 167
Leucoza monocitară histiogenă .. 167
Leucozele plasmocitare 168
Leucoza cu proliferări tumorale .. 168
Sindromele hemoragice, dr. MIRCEA PETRESCU şi dr. CORNELIA OLARU .. 170
Clasificarea sindromelor hemoragice .. 173
I. Trombopeniile 173
A. Sindrome hemoragice prin hipertrombocitoliză splenică 173
Boala Werlhof 173
B. Sindrome hemoragice prin tulburări de regenerare trombocitară medulară. 178
Sindrome hemoragice trombopenice de origine nervoasă 178
Sindrome hemoragice trombopenice de origine endocrină 178
Sindrome hemoragice trombopenice de origine nutritivă 181
Sindrome hemoragice trombopenice de origine constituţională .. 182
Sindrome hemoragice trombopenice de origine metaplazică 185
Sindrome hemoragice de origine trombocitemică 186
Sindrome hemoragice trombopenice datorite factorilor mielotoxici 188
II. Sindrome hemoragice de origine capilară 192
Sindrome hemoragice de origine capilară datorite factorilor nervoşi 197
Sindrome hemoragice de origine capilară datorite factorilor endocrini 198
Sindrome hemoragice de origine capilară datorite factorului constituţional 199
Sindrome hemoragice de origine capilară prin deficit de factor capilarotrofic 200
Sindrome hemoragice de origine capilară prin carenţe de factori nutritivi 201
Sindrome hemoragice de origine capilară prin factori capilarotoxici 205
III. Sindrome hemoragice prin tulburări de coagulare 209
Factorii de coagulare..... 209
Fiziopatologia factorilor de coagulare 216
Formele clinice 220
Sindrome hemoragice datorite alterării primei etape a procesului de coagulare 221
Hemofilia *A* 221
Hemofilia *B* 225
Hemofilia *C* 226
Sindrome hemoragice datorite alterării etapei a doua a procesului de coagulare 227
Sindrome hemoragice prin hipoprotrombinemie şi hipoconvertinemie prin intoxicaţie cu dicumarol 229
Sindrome hemoragice prin hipotrombinemie 230
Sindrome hemoragice datorite alterării etapei a treia a procesului de coagulare 231
Sindrome hemoragice de origine mixtă 234
Patologia sistemului reticulo-histiocitar, Acad. prof. dr. N. GH. LUPU şi dr. P. GROZEA 235
Reticuloze inflamatoare 236
Reticuloze proliferative 236
Reticuloze proliferative benigne .. 236
Boala Besnier-Boeck-Schaumann 236
Boala Brill-Symmers 238
Limfogranulomatoze proliferative maligne 239
Limfogranulomatoza malignă sau boala Hodgkin-Paltauf-Sternberg 239

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Micozis fungoid 250
Reticuloze fibroase 251
Boala Banti 251
Sindromele bantiene 254
Reticulozele metabolice sau acumulative (tezaurismoze) 255
Boala Gaucher-Schlegenhaufen .. 255
Boala Niemann-Pick (lipoidoza fosfatidică) 258
Boala Hand-Christian-Schuller .. 259
Reticulozele hiperplazice 260
Reticulozele leucemice 260
Reticulozele histiomonocitare acute 261
Reticulozele histiomonocitare cronice 263
Reticulozele tumorale 265
Tumorile maligne 265
Reticulo-sarcomul limfadenoid .. 266
Reticulo-sarcomul măduvei oaselor (sarcomul Ewing) 268
Limfosarcom, limfosarcomatoză.. 269
Mielosarcomul, mielomul multiplu (boala Rustiţki-Kahler).... 272
GLANDELE ENDOCRINE, acad. prof. dr. ŞT. MILCU 277
Introducere 277
Hipofiza 279
Noţiuni de morfologie şi fiziologie 279
Mijloace de diagnostic în patologia hipofizară. 285
Introducere la patologia hipofizei .. 288
Acromegalia 289
Gigantismul 296
Microsomia hipofizară 300
Caşexia hipofizară 308
Sindromul adipozo-genital 313
Diabetul insipid 320
Sindromul hiperhidropexic 330
Epifiza 332
Noţiuni de morfologie şi fiziologie 333
Noţiuni de semeiologie 333
Macrogenitosomia precoce. 334
Sindromul hiperepifizar 339
Tumorile epifizare 340
Tiroida 340
Introducere la patologia tiroidei 340
Noţiuni de morfologie şi fiziologie 341
Mijloace de diagnostic în bolile tiroidei 345
Hipotiroidia 350
Guşa endemică 359
Hipertiroidia 371
Tiroiditele 389
Tumorile maligne ale tiroidei 394
Paratiroida 397
Introducere în patologia paratiroidei .. 397
Noţiuni de morfologie şi fiziologie 397

Pag.

Mijloace de diagnostic în patologia paratiroidei 398
Tetania paratiroidiană 399
Osteoza paratiroidiană fibro-chistică .. 411
Corticosuprarenala 418
Noţiuni de morfologie şi fiziologie 418
Semeiologia suprarenalopatiilor corticale 425
Bolile corticosuprarenalei 427
Sindromul suprareno-metabolic 427
Sindromul suprareno-genital 438
Boala Addison 445
Medulosuprarenala 456
Noţiuni de fiziologie, de fiziopatologie şi de semeiologie 456
Feocromocitomul hipertensiv 458
Testicului. 466
Noţiuni de morfologie şi fiziologie 466
Semeiologia patologiei testiculare.... 469
Patologia testicului. 470
Insuficienţa orhitică 471
Eunuchismul masculin 471
Eunucoidismul 476
Pseudoeunucoidismul. 481
Insuficienţa orhitică de andropauză .. 481
Insuficienţa orhitică de bătrîneţe 482
Criptorhidia. 483
Insuficienţa orhitică germinală 484
Hiperorhitia 489
Ovarul 492
Noţiuni de morfologie şi fiziologie.... 492
Mijloace de diagnostic în patologia endocrină a ovarului 498
Patologia ovarului 500
Agenezia ovariană 500
Anovaria prepuberală 501
Anovaria postpuberală 504
Eunucoidismul feminin 507
Insuficienţa ovariană de menopauză .. 509
Sterilitatea ovariană 513
Hiperfoliculinismul 517
Ovaropatia hiperfoliculinică. 517
Hiperfoliculinismul funcţional 522
Ovaropatia hiperprogesteronică 523
Menopatiile disovarice 526
Amenoreea 527
Amenoreea primară. 528
Amenoreea secundară 529
Oligomenoreea şi hipomenoreea 533
Hemoragiile uterine funcţionale 533
Dismenoreea primară 537
Virilismul ovarian 540
Metode de explorare în diagnosticul bolilor alergice, dr. E. SEROPIAN..... 546
Metode de explorare care ajută la stabilirea diagnosticului unui sindrom de natură alergică 546

Scanned with OKEN Scanner

	Pag.
Indexul trombopenic	546
Proba Widal şi Vaughan sau proba crizei hemoclazice	547
Eozinofilia sanguină	547
Metode de explorare care precizează etiologia alergozelor	547
A. Metode biologice curente de uz clinic	547
Tehnica cutireacţiei cu antigen specific	547
Tehnica intradermoreacţiei cu antigen specific	548
Tehnica epidermoreacţiei cu antigen specific	548
Tehnica reacţiei Prausnitz-Küstner	548
Tehnica epicutaneoreacţiei cu antigen specific	549
Consideraţii asupra metodelor cutanate de investigaţie în sindromele alergice	549
B. Alte metode de explorare de uz clinic	551
Proba regimurilor alimentare	551
Proba Coca sau proba tahicardiei postprandiale	552
C. Metode biologice speciale, de interes ştiinţific	553
Alergozele, dr. R. PĂUN	554
Alergia respiratoare	554
Rinopatiile alergice	556
1. Coriza spastică sezonieră	556
2. Rinita alergică vasomotoare	557
3. Etmoiditele şi sinuzitele alergice	558
Alergia digestivă	558
Formele generalizate	562
Formele localizate	562
Tratamentul alergiei gastro-intestinale	567
Alergia hepato-biliară	567
Alergia cardio-vasculară.	570
Alergozele cardiace	571
Alergozele vasculare	571
Alergia renală	573
Manifestări alergice renale	573
Nefropatiile alergice medicamentoase	574
Glomerulonefritele în focar şi difuze postinfecţioase	574
Sînge şi organe hematopoetice	575
Anticorpii şi imuno-hematologia	575
1. Reacţii provocate de anticorpii de grup sau izoanticorpi	575
2. Reacţii provocate de autoanticorpi	576
3. Reacţii provocate de anticorpii alergici	576
Manifestările alergice cutanate.	579

	Pag.
Urticaria	579
Edemul Quincke sau edemul angioneurotic alergic	580
Purpura	581
Eritemul nodos	581
Pruritul	582
Prurigoul	582
Epidermomicozele	582
Eczema	582
Tratamentul manifestărilor alergice cutanate	583
Manifestări alergice produse de medicamente	584
Alergia serică	584
Accidentele serice imediate	584
Accidentele serice tardive	585
Boala serului	585
Tratamentul în alergia serică	586
Alergia medicamentoasă	587
Alergia hormonală	589
Exoalergia hormonală	589
Endoalergia hormonală	590
Tratament	591
Tratamentul profilactic şi medicamentos în bolile alergice, dr. E. SEROPIAN	592
I. Desensibilizarea specifică	593
Practica desensibilizării specifice	594
Incidente.	595
Indicaţii în legătură cu unele tratamente de desensibilizare specifică mai frecvent aplicate	596
Tratamentul de desensibilizare specifică în polinoză	596
Tratamentul de desensibilizare în astmul provocat de praful din casă	596
Alte metode de desensibilizare	596
II. Desensibilizarea nespecifică	597
1. Autohemoterapia	597
2. Heteroseroterapia cu ser normal	598
3. Piretoterapia.	598
4. Peptonoterapia	598
5. Sîngerarea	598
6. Gluconatul de calciu şi hiposulfitul de magneziu	599
7. Schimbarea locului de muncă şi de viaţă	599
8. Modificarea terenului alergic	599
III. Hormonoterapia	599
Indicaţiile ACTH şi ale corticosteroizilor	601
Contraindicaţiile ACTH şi ale corticosteroizilor	601
IV. Antihistaminicele de sinteză	602
Mecanism de acţiune	602
Preparatele medicamentoase	603
Posologia	604
Modul de administrare	604
Incidente şi accidente. Antidoturi	605
Indicaţii	605
Plan terapeutic	606
Index alfabetic	607

Scanned with OKEN Scanner

SÎNGELE

MORFOFIZIOLOGIA SISTEMULUI HEMATOPOETIC

Sîngele care circulă în vase este alcătuit dintr-o parte lichidă — plasma — care conține în suspensie elemente figurate: globulele albe, globulele roșii, trombocitele. Celulele sîngelui circulant sînt elemente mature incapabile de diviziune și înmulțire. Viața eritrocitelor, leucocitelor, trombocitelor este limitată în timp și de scurtă durată (viața medie a unui globul roșu este de 120 de zile, a unui leucocit de 3—5 zile). Din acest punct de vedere sîngele trebuie mai puțin considerat ca un țesut și mai degrabă ca un produs de secreție al mai multor organe și țesuturi. Celulele care dispar din sînge sînt continuu înlocuite de celule noi, care sînt produse de organele hematopoetice. În fiecare zi dispar și sînt înlocuite de celule tinere un număr de $2{,}25^{11}$ eritrocite, 11^{10} granulocite și 5^{11} trombocite.

Modificările patologice ale numărului celulelor care alcătuiesc sîngele sînt rezultatul unor alterări ale echilibrului dintre producerea de celule noi și distrugerea celor vechi. O stare de anemie, de exemplu, poate fi rezultatul, fie al unui deficit de producție, fie al unui exces de distrugere a globulelor roșii. Sîngele circulant și țesuturile care produc celulele sîngelui (țesuturi hematopoetice) alcătuiesc un întreg, care trebuie examinat în totalitate pentru a înțelege patologia sîngelui. Acest întreg poartă numele de sistemul hematopoetic.

Sistemul hematopoetic este compus, pe lîngă sîngele circulant, din măduva oaselor, care produce globulele roșii, granulocitele și trombocitele, splina, ganglionii limfatici, țesutul limfatic din diverse organe (amigdale, plăci Peyer, timus) în care se nasc limfocitele, la care trebuie adăugat sistemul reticulo-histiocitar, care formează scheletul țesuturilor hematopoetice și din care iau naștere monocitele. Țesutul reticulo-histiocitar constituie în același timp, din punctul de vedere al citopoezei, o rezervă pentru toate seriile celulare ale sîngelui. În cele ce urmează sînt descrise, pe scurt, structura și funcțiile țesuturilor și organelor care compun sistemul hematopoetic.

SISTEMUL RETICULO-HISTIOCITAR

Sub numele de sistem reticulo-histiocitar au fost izolate și descrise, de către Aschoff și Kiyono (1913), o mulțime de celule răspîndite în tot organismul și care au în comun anumite caractere morfologice și mai ales proprietatea fiziologică de a fagocita și fixa

Scanned with OKEN Scanner

numeroşi coloranţi coloidali. Celulele sistemului reticulo-histiocitar îşi au originea în ţesutul conjunctiv embrionar. Spre a se deosebi de restul ţesutului conjunctiv, care în organismul adult are mai ales un rol mecanic (oase, muşchi, tendoane), celulele sistemului reticulo-histiocitar, avînd un important rol metabolic şi citopoetic, sînt numite şi mezenchim activ. În locuri diverse în organism şi la epoci diferite, mezenchimul activ dă naştere celulelor sîngelui. Sistemul reticulo-histiocitar păstrează în tot cursul vieţii largi potenţialităţi hematopoetice.

În compunerea sistemului reticulo-histiocitar intră numeroase celule, dintre care unele sînt fixe şi altele se pot mobiliza în ţesuturi şi în torentul circulator.

Celulele fixe alcătuiesc, sub forma unui reticul, scheletul ţesuturilor hematopoetice, scheletul ganglionilor limfatici, splinei şi măduvei oaselor. Acestea sînt celule mari, cu prelungiri ramificate care le unesc într-o reţea. Celulele fixe ale sistemului reticulo-histiocitar căptuşesc sub formă de endoteliu sinusurile măduvei oaselor, sinusurile ganglionilor limfatici şi splinei şi, de asemenea, ca celule Kupffer, capilarele lobulului hepatic.

Celulele mobile se întîlnesc în sîngele periferic sub numele de monocite şi de asemenea în întreg ţesutul conjunctiv sub forma unor celule rotunde, care emit prelungiri graţie cărora se mobilizează cu uşurinţă şi au importante proprietăţi fagocitare. Aceste celule, care au fost descrise încă de mult de Ranvier sub numele de clasmatocite, poartă numele de histiocite.

Sistemul reticulo-histiocitar are funcţii multiple, care pot fi împărţite în:

— Funcţia citopoetică (hematoformatoare).

— Funcţia metabolică.

— Funcţia antixenică (macrofagie, fixarea şi fagocitoza microbilor, a miceliilor şi coloizilor străini organismului, producere de anticorpi).

În raport cu fiziologia sîngelui, sistemul reticulo-histiocitar are două funcţii importante:

— Funcţia citopoetică, de formare a monocitelor.

Sistemul reticulo-histiocitar constituie în acelaşi timp şi o rezervă de celule tinere, cu potenţialităţi evolutive multiple, care pot da naştere, în anumite cazuri, la toate celulele sîngelui.

— Îndepărtarea din circulaţie a globulelor roşii uzate şi metabolizarea hemoglobinei. Eritrocitele îmbătrînite sînt fixate în splină de către celulele sistemului reticulo-histiocitar, fie ca globule roşii întregi, fie ca fragmente celulare. La nivelul sistemului reticulo-histiocitar hemoglobina este descompusă, fierul este liberat de restul moleculei de hemoglobină şi rămîne ca fier de rezervă la dispoziţia celulelor măduvei, pentru sinteza noilor molecule de hemoglobină. Restul moleculei de hemoglobină este eliminat din organism sub formă de bilirubină.

— Sistemul reticulo-histiocitar joacă un rol important în apărarea organismului. Celulele sale componente sînt capabile să fixeze substanţe străine, coloranţi, proteine, germeni microbieni şi să-i facă inofensivi. Această proprietate de fixare şi fagocitoză a permis, de altfel, prin metode elective de colorare, individualizarea elementelor componente ale sistemului reticulo-histiocitar.

Celulele sistemului reticulo-histiocitar sintetizează parte din proteinele plasmatice şi în special fracţiunea globulinică care cuprinde anticorpii. Alterarea funcţiei de sinteză a proteinelor explică paraproteinemiile care caracterizează anumite hiperplazii sau neoplazii ale celulelor sistemului reticulo-histiocitar, în special ale celor cu caracter plasmocitar (mielom, sindrom Waldenström).

Sistemul reticulo-histiocitar are şi legături strînse, ale căror detalii nu sînt complet cunoscute, cu metabolismul proteinelor, lipidelor şi glucidelor. Tulburarea acestor funcţii

Scanned with OKEN Scanner

metabolice duce la apariţia de stări patologice, caracterizate prin fixarea în celulele sistemului reticulo-histiocitar a unui exces de proteine, lipide sau glucide, caracterizînd aşa-numitele boli de depozit sau tezaurismoze (boala Gaucher, boala Niemann-Pick, boala Hand-Schuller-Christian sau boala Gierke).

MĂDUVA OASELOR

În interiorul oaselor, în diafiză şi epifiză, se găseşte un ţesut cu structură specială şi cu funcţie hematopoetică: măduva oaselor. Acest ţesut se află răspîndit în tot cuprinsul scheletului, dar din punct de vedere funcţional formează un singur organ; măduva din orice parte a corpului reacţionează simultan la diverşii stimuli.

Din punct de vedere ponderal, măduva oaselor este unul din ţesuturile cele mai importante din organism, greutatea ei totală fiind apreciată la 4 000 g pentru omul adult. Macroscopic şi microscopic măduva oaselor este de 2 feluri: măduva roşie, activă din punct de vedere hematopoetic, şi măduva galbenă, grasă, cu activitate hematopoetică foarte redusă. La nou-născut şi copilul mic toată măduva oaselor, atît cea din cavităţile diafizare, cît şi cea din epifize şi oasele plate, este măduvă roşie, hematopoetică şi cîntăreşte aproximativ 80 g. Începînd din al treilea — al patrulea an de viaţă apar primele semne de transformare a măduvei roşii în măduvă galbenă şi, pe măsură ce copilul creşte, proporţia măduvei active roşii scade; această transformare este mai ales pronunţată în jurul pubertăţii. La adult măduva roşie se găseşte numai în oasele spongioase, în special în vertebre, stern, coaste, bazin, craniu, şi de asemenea, în diafizele proximale ale oaselor lungi (femur, humerus). La adult, măduva roşie, hematopoetică activă, formează între 3 şi 6% din greutatea corpului şi cîntăreşte în medie 2 600 g, întrecînd prin urmare cu mult greutatea ficatului. Restul oaselor conţin măduvă galbenă. Aceasta păstrează însă în tot cursul vieţii individului potenţialitatea hematopoetică şi în faţa stimulilor excitatori puternici se poate transforma în măduvă roşie, aşa cum se întîmplă în anemiile hemolitice sau în anemiile megaloblastice.

În structura măduvei oaselor se pot deosebi următoarele părţi componente (Askahasy): 1) endostul; 2) scheletul conjunctiv care cuprinde în grosimea sa vasele şi nervii mari; 3) reticulul medular; 4) parenchimul medular propriu-zis; 5) ţesutul gras şi 6) ţesutul limfatic.

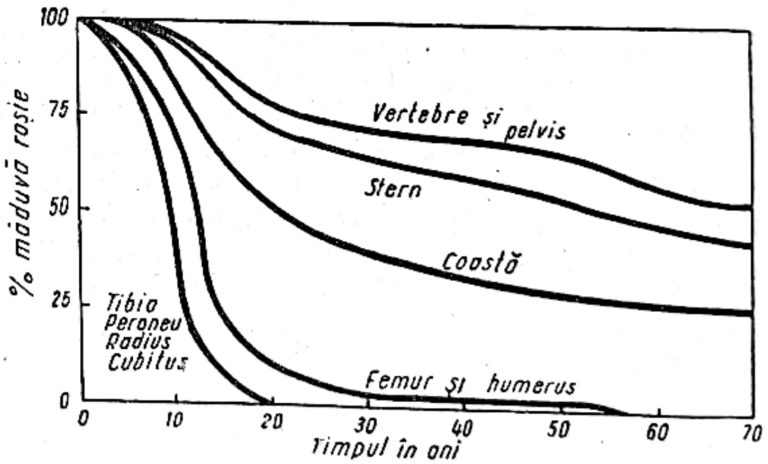


Fig. 1 — Ritmul de dispariţie a măduvei hematopoetice în funcţie de vîrstă (după Fowler).

Endostul este ţesutul conjunctiv care căptuşeşte pe faţa interioară suprafeţele osoase şi intervine activ în procesele de osteoliză şi osteoformaţie. Pe faţa internă a endostului sînt fixate *trabecule conjunctive*, care împart cavităţile medulare în camere mai mici. În grosimea acestor trabecule se găsesc vasele şi nervii mai importanţi ai măduvei. Camerele determinate de reţeaua conjunctivă sînt divizate în cămăruţe mai mici de o *reţea* alcătuită din *fibre de reticulină* şi din celulele de tip reticular ale sistemului reticulo-histiocitar. Această reţea, în interiorul căreia se află parenchimul medular, este străbă-

tută de numeroase vase capilare cu caracter sinusoid, al căror perete este format din celule endoteliale ale sistemului reticulo-histiocitar. Parenchimul medular propriu-zis se află în afara sinusoidelor, în interiorul rețelei reticulare, și cuprinde în componența sa numeroase celule de origine ale eritrocitelor, granulocitelor și megacariocitelor, și anume proeritroblaști, eritroblaști de diverse categorii, mieloblaști, promielocite, mielocite, metamielocite, granulocite, megacarioblaști și megacariociți. Proporția între diversele celule care formează parenchimul medular în organismul viu poate fi ușor studiată, prin metoda punctiei sternale. Din componența citologică a măduvei se pot trage concluzii diagnostice foarte utile în clinica hematologică. Metode mai delicate, bazate pe aprecierea diametrelor nucleilor eritroblaștilor (Iacobi), permit a aprecia caracterul regenerării seriei roșii, lămurind fiziopatologia unui mare număr de anemii (debitul eritropoetic, Iagnov).

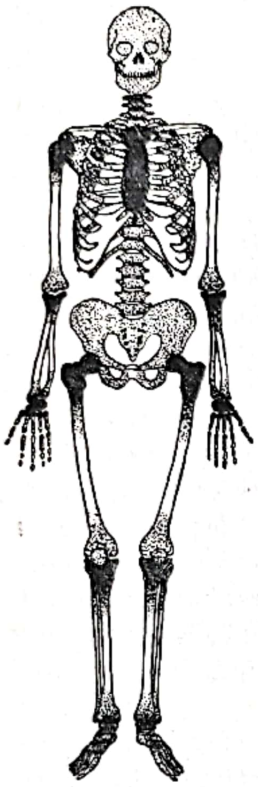


Fig. 2 — Distribuția măduvei hematopoetice în scheletul omului adult. Regiunile negre și punctate conțin măduvă roșie. Regiunile albe conțin măduvă galbenă (după Fowler).

Circulația capilară în interiorul măduvei formează un sistem vascular închis; celulele nou-formate în parenchimul medular pătrund în circulație pentru a se răspîndi în organism, străbătînd prin efracție sau prin mișcări amiboide pereții capilari.

Țesutul gras din măduvă se deosebește de grăsimea din restul organismului deoarece celulele care conțin grăsime sînt celule ale sistemului reticulo-histiocitar. Măduva oaselor cuprinde și foliculi limfatici, care sînt mai aparenți în cazurile de aplazie medulară și care devin mai numeroși în procesele active de imunitate.

Măduva oaselor este străbătută de numeroase vase limfatice și de fibre nervoase mielinice și amielinice.

Măduva oaselor este țesutul hematopoetic cel mai important, fiind locul de origine a tuturor eritrocitelor, granulocitelor și trombocitelor.

SPLINA

Splina este un organ care are un rol complex în economia sîngelui. La omul adult splina are o greutate de 150—200 g. Este învelită pe toată suprafața sa de peritoneu, sub care se află o capsulă conjunctivă din care pleacă septuri care divid parenchimul splenic în lobi neregulați. În constituția scheletului și capsulei conjunctive se găsesc fibre musculare netede, care produc contracții active ale splinei. În grosimea trabeculelor conjunctive sînt cuprinse vasele mari ale splinei. În interiorul lobilor splenici, fixată de septurile conjunctive, se găsește o rețea de fibre de reticulină acoperite de celule reticulare aparținînd sistemului reticulo-histiocitar, și care cuprinde în ochiurile sale pulpa splenică. Pulpa splenică are 2 porțiuni: pulpa roșie și pulpa albă. Pulpa albă este formată din manșoane de țesut limfoid (corpusculii Malpighi), așezate de-a lungul arteriolelor. Pulpa roșie umple spațiile rețelei formate de celulele reticulare și este alcătuită din celule libere și anume: eritrocite, polinucleare, limfocite, celule plasmatice și macrofage. Pulpa roșie este străbătută de numeroase capilare cu caracter sinusoid, al căror perete este format din celule endoteliale ale sistemului reticulo-histiocitar și care comunică liber cu spațiile reticulare. Sîngele adus de artera splenică poate pătrunde în interiorul rețelei reticulo-histiocitare, unde circulă foarte încet în contact cu un mare număr de celule ale sistemului reticulo-histiocitar și părăsește pulpa prin vase sinusoide venoase, care se continuă cu venele splenice.

Scanned with OKEN Scanner

Orificiile din peretele sinusurilor splenice, prin care circulația generală comunică liber cu parenchimul splenic, se pot închide și deschide activ, prin variațiile de diametru ale capilarelor splinei.

Funcțiile hematopoetice ale splinei sînt multiple. Splina, prin bogăția sa în țesut limfatic, produce o parte din limfocitele circulante. Tot în splină, organ foarte bogat în sistem reticulo-histiocitar, iau naștere parte din monocitele care trec prin sînge. În cursul vieții fetale, splina conține țesut cu aspect mieloid și are o activitate eritro- și granulopoetică.

O funcție importantă a splinei este cea în raport cu dispariția și eliminarea din circulație a globulelor roșii și a trombocitelor uzate, precum și cu metabolismul hemoglobinei. În pulpa splenică sîngele circulă extrem de lent, globulele roșii, ajunse la sfîrșitul vieții lor cu membrana alterată, sînt fixate și fagocitate de celulele reticulo-histiocitare ale splinei. Desigur, funcția de îndepărtare a globulelor roșii îmbătrînite nu aparține numai splinei, ci întregului sistem reticulo-histiocitar. La omul normal, însă, din cauza condițiilor speciale de circulație, splina este locul unde dispare marea majoritate a globulelor roșii uzate. Hemoglobina eritrocitelor fagocitate este descompusă în părțile sale componente de către celulele reticulo-histiocitare. Nucleul porfirinic al hemoglobinei este transformat în bilirubină, care este eliminată de ficat. Fierul hemoglobinei rămîne pentru un timp în splină, care conține o fracțiune importantă din rezerva în fier a organismului. Pe măsura nevoilor, acest fier de rezervă este transportat spre măduva oaselor pentru sinteza a noi molecule de hemoglobină.

Splina constituie și un rezervor de hematii și în momentul contracției active a splinei aceste hematii pot fi redate circulației generale. Această funcție de rezervor sanguin este puțin importantă la om, dar la unele animale, ca de exemplu la cîine, asfixia, efortul fizic, hemoragiile mari, produc o contracție activă a splinei și îmbogățesc rapid sîngele cu hematii. Adrenalina și efedrina produc contracția fibrelor musculare netede din interiorul splinei și gonirea în circulație a unei părți din conținutul său. În clinică se folosește această acțiune a adrenalinei pentru punerea în evidență a paraziților malariei.

În stări patologice, modificarea funcțiilor splinei se însoțește de cele mai multe ori de mărirea importantă de volum a organului și uneori de modificări ale sîngelui circulant. În anemiile hemolitice, procesul de eritrofagocitoză intrasplenică este mai intens, splina crește mult în volum și în unele cazuri splenectomia poate duce la dispariția sau ameliorarea stării de anemie. În leucemia mieloidă cronică sînt observate cele mai mari splenomegalii datorite metaplaziei mieloide a organului. În tezaurismoze (boala Gaucher, Niemann-Pick), volumul splinei crește foarte mult, din cauza depunerii în celulele sistemului reticulo-histiocitar a unor lipoizi și proteine, care nu mai sînt metabolizate.

Prin bogăția sa în țesut reticulo-histiocitar, splina participă activ la apărarea organismului contra infecțiilor microbiene, prin fixarea intrasplenică a microorganismelor patogene și prin participarea la producerea de anticorpi. Splenomegalii mai mult sau mai puțin importante însoțesc toate stările infecțioase cu bacteriemie. Splenomegalii caracteristice însoțesc infecțiile parazitare cronice (malarie, Kala-azar).

Producerea de către țesutul reticulo-histiocitar al splinei a unor anticorpi cu caracter de autoanticorpi determină sindrome hematologice întîlnite relativ frecvent în clinică, spre exemplu anemia hemolitică căpătată prin autoimunizare. Tot acest mecanism intervine în producerea unui număr important de purpure trombopenice. Aceasta explică efectul favorabil al splenectomiei în bolile de mai sus. Splenectomia este urmată de o creștere importantă a eritrocitelor, granulocitelor, trombocitelor în sîngele circulant. Se presupune că splina ar influența pe cale umorală, prin intermediul unui hormon a cărui existență este încă discutată, mecanismul de eliberare a celulelor ajunse la maturitate în măduva oaselor (citodiabază).

Scanned with OKEN Scanner

ȚESUTUL LIMFATIC

Țesutul limfatic este răspîndit în organism, fie ca formațiuni izolate, învelite într-o capsulă conjunctivă – ganglionii limfatici, fie ca noduli sau mase difuze cuprinse în grosimea diverselor țesuturi și organe (timus, amigdale, splină, măduva oaselor, submucoasa intestinului). Cantitatea totală de țesut limfatic din organism este apreciată la 1 200 g. Țesutul limfatic, în oricare din formele lui, are aceeași structură și este format dintr-o rețea de reticulină învelită în celule fixe reticulo-histiocitare. În ochiurile rețelei se găsesc celule limfatice care formează foliculi, în centrul cărora sînt dispuse celule mai tinere, cu nucleul mai clar, și la periferie limfocite adulte, cu nucleul tahicromatic. Structura ganglionilor limfatici este mai complexă; ganglionii au o capsulă conjunctivă, din care septuri îndreptate spre interiorul ganglionului separă loji periferice și cordoane centrale în care se găsesc foliculii limfatici. La periferia foliculilor sînt sinusuri în care circulă limfa venită din capilarele limfatice.

Funcția principală a țesutului limfatic este producerea limfocitelor. În ganglionii limfatici mai iau naștere globuline, care intră în compoziția plasmei sanguine, și anticorpi. Prin faptul că limfa este filtrată prin ganglioni, aceștia mai participă și la apărarea antimicrobiană a organismului.

SÎNGELE

Rezultatul activității hematopoetice a măduvei oaselor, a țesutului reticulo-histiocitar și a țesutului limfatic este sîngele circulant. Cantitatea totală a sîngelui din organism reprezintă aproximativ 6 pînă la 8% din greutatea corpului, ceea ce pentru un om adult înseamnă aproximativ 5 l sînge; la copil și la tineri, proporția sîngelui față de greutatea corpului este relativ mai mare. La nou-născut sîngele reprezintă 14,7% din greutatea corpului, la sugarul pînă la un an, 10,9%. La un același individ volumul sîngelui este constant în stare normală. Sîngele este format din 2 părți: din celule și din plasmă. Celulele alcătuiesc aproape jumătate (42—45%) dintr-un volum dat de sînge. Proporția exactă a masei celulare față de plasmă este determinată curent cu ajutorul hematocritului.

PLASMA

Volumul de plasmă care se află în organismul normal este de aproximativ 1/20 din greutatea corpului (50 ml pentru 1 kg greutate). Plasma este un lichid de culoare gălbuie, cu constituție complexă, conținînd proteine, lipoproteine, lipide sub formă coloidală, electroliți și multe substanțe organice în soluție. Compoziția normală a plasmei sanguine este rezumată în tabelul I (după Heilmeyer).

Volumul exact al plasmei circulante în organism poate fi determinat prin injectarea intravenos, a unui colorant care se leagă de proteinele plasmei și care difuzează foarte încet prin peretele capilarelor, nu este fixat de celulele sistemului reticulo-histiocitar și nu este eliminat de ficat sau rinichi. Aceste condiții sînt îndeplinite de roșul de Congo și de albastrul Evans. Măsurarea diluției suferită în plasma sanguină de o cantitate fixă de colorant permite aprecierea exactă a volumului plasmatic (vezi pag. 47).

În plasmă se află proteine în proporție de 70—80 $g^0/_{00}$. Prin metode chimice diferite (precipitare prin electroliți, precipitare prin alcool) sau prin metode fizice (electroforeză, ultracentrifugare) se pot separa diverse fracțiuni, care au primit denumiri diferite, după metoda de separare. Fracțiunile de proteină separate printr-o anumită metodă nu pot fi suprapuse fracțiunilor separate printr-o altă metodă. Spre exemplu, fracțiuni globulinice separate electroforetic nu pot fi întru totul identificate cu cele separate prin saturare cu sulfat de amoniu, întrucît metodele de separare se adresează diferitelor proprietăți ale proteinelor.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I

Compoziția chimică a plasmei sanguine (după Heilmeyer)
pH 7,28-7,40; greutate specifică 1,027-1,032; Δ 0,56°

Substanța	Importanța	Concentrația normală	Devierea patologică
1	2	3	4
I. *Apa*	Echilibrul hidric	90% (eritrocite 65%)	*Creștere* = hidremie în hidropizie, pierderi mari de sînge, nefroze, edem de foame. *Scădere* = anhidremie în exsicoze (diaree, vărsături, stenoze ale canalului digestiv), în pierderi de apă (în special în diabetul insipid și zaharat), cașexii, poliurii forțate.
II. *Substanțe minerale*:			
1. Natriu	Reglare osmotică, echilibru hidric, echilibru acidobazic	330 mg% (300—350 mg%)	Vezi clor!
2. Calciu	Creștere și distrugeri osoase, scăderea excitabilității sistemelor vegetativ și neuromuscular, reducerea permeabilității membranelor, important pentru coagularea sîngelui, legătura cu glanda paratiroidă și sistemul simpatic.	11 mg% (10—12 mg%)	*Creștere* = hipercalcemie în hiperfuncția glandelor paratiroide *(osteitis fibrosa generalisata)*, după injecție de hormon paratiroidian, după vitamina D și după AT_{10} în decalcificări osoase rapide, după travaliu muscular puternic, după excitarea simpaticului. *Scădere* = hipocalcemie, în hipofuncția glandelor paratiroide (tetanie), în rahitism (uneori), osteomalacie, boli de rinichi, creștere osoasă rapidă, după excitarea parasimpaticului.
3. Kaliu	Creșterea excitabilității nervoase, antagonist vegetativ pentru Ca, radioactiv.	20 mg% (18—23 mg%)	*Crescut* în: nefrită, șoc anafilactic, insuficiență cardiacă gravă, excitarea parasimpaticului, insuficiență suprarenală, comă diabetică. *Scăzut* în: paralizie paroxistică, după doze mari de insulină, în coma diabetică.
4. Magneziu	În parte favorizînd acțiunea Ca (diminuînd excitabilitatea nervoasă), iar pe de altă parte, antagonist al Ca (narcoza prin Mg încetează prin Ca).	2,5 mg% (1,5—3,5 mg%)	*Crește* la scurt timp după injectarea de hormon paratiroidian, pe urmă scade.
5. Fier	Material pentru formarea eritrocitelor, catalizator în schimburile celulare.	♂ 120 γ% ♀ 90 γ%	*Crescut* în: hemocromatoză, distrugere sanguină și a țesuturilor, hepatită.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I (continuare)

Substanța	Importanța	Concentrația normală	Devierea patologică
1	2	3	4
6. Cupru	Catalizator în schimburile celulare, în special în fenomene reactive de apărare.	120 γ% (80—140 γ%)	*Scăzut* în: stări de lipsă de fier (cloroanemie achilică, anemii posthemoragice, anemii infecțioase și tumorale). *Crescut* în: toate infecțiile, în tumori maligne și în reacțiile de apărare de toxine. Scăderi nu sînt cunoscute.
7. Clor	Împreună cu Na: reglare osmotică, echilibru hidric, echilibru acido-bazic, necesar pentru secreția biliară și secreția stomacului.	360—380 mg% (=580—610 mg% NaCl)	*Crescut* în: hipercloremie prin consum excesiv de sare de bucătărie, tulburări ale reglării osmotice (diabetul insipid). *Scăzut* în: hipocloremie prin consum redus de sare de bucătărie, acidoze grave, uremie, pneumonie, vărsături (comă hipocloremică), insuficiență suprarenală.
8. Acid carbonic (HCO_3^-)	Echilibrul acido-bazic	150—170 mg% (=50—67 vol.% CO_2 legat)	*Crescut* în: hipercapnie, alcaloze, vărsături, după administrare de alcaline. *Scăzut* în: hipocapnie, acidoze (diabet, uremie, acidoza foamei, colemie, după ingestie de acizi ș.a.m.d.).
9. Acid fosforic (fosfor acido-solubil HPO_4^{--})	Metabolism muscular, metabolism glucidic, metabolismul calciului, excitabilitate nervoasă crescută, creștere și distrugeri osoase, legătura cu glandele paratiroide și vitamina D.	10 mg% (3—15 mg%)	*Crescut* în: hiperfosfatemie, în travaliul muscular (dezintegrarea fosfagenului), hipofuncția glandelor paratiroide (tetanie), nefrită, uremie, dezintegrarea toxică a proteinelor, după vitamina D, raze ultraviolete, criza de vindecare în rahitism, în multe acidoze. *Scăzut* în: hipofosfatemie, hiperfuncția glandelor paratiroide *(osteitis fibrosa generalisata)*, în rahitism, osteomalacie după creșterea zahărului în sînge în urma consumului de zahăr.
10. Acid sulfuric (SO_4^{--})	Acțiune diuretică	3—5 mg%	*Crescut* în: insuficiență renală, insuficiență cardiacă gravă, boli de ficat, după extirparea splinei.
11. Brom	Scăderea excitabilității sistemului nervos central, eliminarea clorului.	0,8—1,0 mg%	Modificări ale nivelului bromului în psihoze.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I (continuare)

Substanţa	Importanţa	Concentraţia normală	Devierea patologică
1	2	3	4
12. Iod	Funcţiile glandei tiroide, acumularea în ţesutul inflamat.	13 γ% vara, 8—10 γ% iarna	*Crescut* în: hiperiodemie în boala Basedow, tireotoxicoze, după excitanţi ai simpaticului. *Scăzut* în: hipoiodemie în mixedem, după excitanţi ai vagului.
13. Fluor	Legături cu funcţiile suprarenalelor?	110 γ%	*Scăzut* în: boala Basedow (50 γ%).
În proporţii mici s-au mai găsit în ser următoarele substanţe minerale: acid silicic, arsenic, mangan, litiu, zinc, plumb, argint etc.			
III. *Proteine*	Funcţie vehiculatoare, presiune oncotică, acţiune de tampon, anticorpi, V.S.H.	7—8 g%	Depinzînd de conţinutul de apă din ser (vezi apa). Adevărata *hiperproteinemie* în mielom; *hipoproteinemie* în caşexii şi nefroze. Sinteză greşită (paraproteinoză).
Fracţiuni de proteine:			
1. Fibrinogen	Coagulare	0,1—0,4 g%	*Crescut* în: bolile infecţioase, tumori maligne şi alte stări cu leucocitoză. *Scăzut* în: bolile grave de ficat, otrăvire cu fosfor.
2. Globuline	Legătură cu lipoidele, anticorpi, funcţia de complement.	2,7 g% = cca. 35% din proteinemia totală (1,5—4,0 g%)	*Creştere* relativă, deseori chiar absolută în: inflamaţii, boli infecţioase, tumori maligne, graviditate, alterarea parenchimului ficatului, plasmocitom. *Scădere* numai în lipsuri mari de proteine.
3. Albumine	Presiune oncotică, funcţie de transport, fixare de coloranţi.	4,9 g% = 62% din proteinemia totală (4,2 — 5,8 g%), coeficient albumine-globuline 1,5—2,5	*Scădere* relativă în creşterea globulinelor. *Creştere* absolută de albumine necunoscută. *Scădere* absolută, în nefroze şi edeme de foame.
IV. *Derivaţii proteinelor*:			
1. Azot rezidual	Reziduuri ale metabolismului proteic.	25 mg% (20—40 mg%); la fel în sîngele total	*Creştere* = uremie; în insuficienţă renală, în distrugere crescută de ţesuturi (pneumonie, scarlatină, pojar, difterie, dezagregarea tumorilor etc.), în insuficienţa corticosuprarenală.
Fracţiunile azotului rezidual:			
a) Uree	Produs final al metabolismului protidic.	20—40 mg% = 10—20 mg% azot ureic (la fel în sîngele total)	Vezi azotul rezidual. Uşoară *creştere* după: travaliu muscular, foame, excitarea simpaticului.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I (continuare)

Substanța	Importanța	Concentrația normală	Devierea patologică
1	2	3	4
b) Azotul acizilor aminați	În mare parte alimentar, în parte din metabolismul intermediar.	1,5—3 mg% azot (în sîngele total 5—8 mg% azot).	*Crescut* în: distrugeri celulare puternice, leucemie, boli grave ale ficatului, otrăviri cu fosfor.
c) Acid uric	Produs final al metabolismului nucleilor (nucleoproteide)	3—5 mg%	*Crescut* în: uricemie, gută, distrugerea nucleilor celulari (leucemie, pneumonie, septicemie), prin retenție ca prim semn al insuficienței renale.
d) Creatină și creatinină, împreună formînd creatinina totală	Originea din metabolismul muscular și nuclear	Creatinină 1—2 mg%, creatinină totală 3—8 mg%.	*Crescute* în: insuficiență renală, crește mai tardiv ca ureea, de aceea este de prognostic foarte nefavorabil.
e) Indican	Produs al putrefacțiilor intestinale.	0,025—0,10 mg%	*Crescut* în: putrefacții intestinale intense, în insuficiența renală.
2. Oxiacizii aromatici, fenol, crezol (reacția xanto-proteică)	În general, produsele putrefacției intestinale.	Colorimetric. Valoarea xantoproteinelor 15—25 (după Becher)	*Crescuți* în: insuficiența renală, ușor crescuți în bolile infecțioase, boli hepatice, insuficiență cardiacă.
V. *Grăsimi* și *lipoide*	Structură coloidală, acțiune de suprafață a membranelor celulare.	400—600 mg%	*Crescute* în: lipemie; lipemie digestivă 4—5 ore după alimentație cu grăsimi (nu există în ciroza ficatului), graviditate, foame, venesecție, diabet zaharat, nefroze, boli hepatice (lipemie colemică), bolile pancreasului (lipemie pancreatogenă), narcoze. *Scăzute* în: stări lungi de foame, mai ales în edemul de foame.
1. Grăsimi totale (determinare prin extracție totală sau cu lipocrit)			
2. Colesterol	Influența stării de solubilitate coloidală, precum și a permeabilității membranelor celulare, legătura cu reacțiile imunologice, frenarea acțiunii hemolitice a lecitinei, legătura cu corticosuprarenala.	100—200 mg%, cca. 2/3 ca ester	*Crescut* în: hipercolesterolemie, în nefroze, uremie, diabet, boli hepatice, mai ales icterul mecanic, graviditate, unele cazuri de arterioscleroză și hipertensiune, infecții cronice, mixedem, tulburări de depozitare de colesterol=xantomatoză, boala Schuller-Christian. *Hipocolesterolemie* în alimentare săracă în grăsimi, anemii, caşexie, după infecții grave

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I (continuare)

Substanța	Importanța	Concentrația normală	Devierea patologică
1	2	3	4
			(la început creștere), în șocul anafilactic, boala Basedow, în bolihepatice, prăbușire de esteri în atrofia acută a ficatului.
3. Fosfatide (lecitină și cefalină)	La fel ca colesterolul, dar în parte antagonistă, de exemplu favorizînd hemoliza.	160—200 mg%	*Crescute* în: graviditate, sifilis, creștere de cefalină în hipertensiune palidă, depozitare de cerazină în splină și ficat în boala Gaucher, depozitare de fosfatide în boala Niemann-Pick.
VI. *Glucide*			
1. Glucoză	Metabolismul glucidelor	70—100 mg%	*Crescută* în: hiperglicemie în diabetul zaharat, boala Basedow, acromegalie, tulburări nervoase centrale (tumoare craniană, meningită, traumatismul capului etc.), după toxine vegetative, intoxicație cu oxid de carbon, adrenalină. *Scăzută* în: hipoglicemie după insulină, în hiperfuncția pancreasului (adenom sau excitare centrală nervoasă), boala Addison.
2. Glicogen	La fel cu glucoza, influențat de pancreas, ficat și suprarenală.	35 mg%	*Crescut* în: diabet și boli hepatice, precum și după injecția de adrenalină. *Scăzut* după injecții cu insulină.
3. Acid lactic	Metabolism muscular, metabolismul celulelor canceroase, metabolismul glucidelor	12—20 mg%	*Crescut* în: travaliu muscular puternic, anoxemie, insuficiență cardiacă, boli hepatice.
4. Acid citric	Produs intermediar al metabolismului hidrații de carbon	1,7—2,7 mg%	*Crescut* în: boli hepatice. *Scăzut* postoperator, precum și în unele tulburări endocrine.
5. Acid oxalic	Produs intermediar, legături cu funcția ficatului	cca. 1—5 mg%	*Crescut* în: diabet, tulburări hepatice, uremie.
6. Carbon rezidual (neproteic)	Conținut în carbon al plasmei sanguine deproteinizate	160—200 mg%	*Crescut* în: diabet, insuficiență renală, distrugere tisulară.
7. Alcool etilic	Produs intermediar și exogen	3—4 mg%	*Crescut* după ingestie de alcool 7—10 ore; o valoare de peste 1,5 g‰ (=150 mg%) este un semn obiectiv de intoxicație cu alcool (ebrietate).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I (continuare)

Substanţa	Importanţa	Concentraţia normală	Devierea patologică
1	2	3	4
VII. *Coloranţi ai serului*			
1. Bilirubina	Produs final al metabolismului IIb.	0,4—1,0 mg%	*Crescută* cu diazoreacţia directă în icterul hepatic şi mecanic, cu diazoreacţie indirectă în icterul hemolitic (anemia pernicioasă, anemia hemolitică). *Scăzută* în: nefroze, amiloidoze, anemii feriprive, anemii hemoragice. *Mult crescută* în alimentaţia bogată în legume, mai ales în diabet (xantoză diabetică).
2. Lipocromi (carotină, luteină)	Carotină = premergătoare vitaminei A.		*Mult crescuţi* în alimentaţia cu zarzavaturi şi în diabet (xantoză diabetică).
VIII. *Fermenţi*			
1. Amilaza	Descompune amidonul, provine din pancreas şi alte celule.	32 u. Wohlgemuth	*Crescută* în bolile pancreasului, în special în stadiul acut.
2. Lipâza			
a) Lipaza serică normală	Descompunerea grăsimilor. Provine din leucocite.	Sensibilă la atoxil şi chinină.	
b) Lipaza pancreatică	Din pancreas.	Atoxil-rezistentă.	*Crescută* în bolile acute ale pancreasului.
3. Proteinaze	Descompunerea proteinelor. Provine din leucocite, celule diverse, trombocite, eritrocite		*Crescute* după toate distrugerile celulare, ca şi după injecţia de albumine străine.
4. Fosfataze	Fermenţi care hidrolizează esterii acidului fosforic. Metabolismul glucidelor.		
a) alcalină	pH optim 9.	5—10 u.	*Crescută* în: tumorile cu activitate osteoblastică mărită (osteosarcom, metastaze osoase) şi în rahitism, boala Paget.
b) acidă	pH optim 5.	1—5 u.	*Crescută* în: carcinomul prostatei, metastaze osoase.
IX. *Hormoni*			
X. *Anticorpi*			

Scanned with OKEN Scanner

Modificări cantitative și calitative ale proteinelor plasmei, apărute în stări patologice, pot fi evidențiate și prin metode simple ale laboratorului clinic (reacția Takata-Ara, precipitare cu timol, cu sulfat de cadmiu, banda Weltmann etc.). Dintre elementele componente ale plasmei, hematologia se preocupă în special cu acelea care intervin în mecanismul de coagulare și ale căror modificări produc sindrome hemoragice. De asemenea, hematologia studiază, prin metodele serologice, autoanticorpii complețI sau incompleți care produc anemii, trombopenii sau leucopenii.

CELULELE SÎNGELUI

Aproape jumătate din volumul sîngelui circulant este format din elemente celulare adulte cu funcții diferite. În constituția sîngelui normal intră următoarele celule: eritrocite sau hematii în număr de 5 milioane /mm³ sînge sau aproximativ 25^{12} în sîngele total al unui adult, leucocite, în număr de 5 000 — 8 000 pe mm³ și trombocite (plăcuțe) în număr de 200 000 — 400 000/mm³.

Leucocitele, după originea și forma lor, se împart în:

— granulocite sau leucocite polinucleare, celule care provin din măduva oaselor și care alcătuiesc între 50 și 70% din totalul leucocitelor sîngelui. După afinitatea tinctorială a granulațiilor protoplasmatice, granulocitele se subdivid în granulocite neutrofile aproximativ 60% din totalul leucocitelor, granulocite eozinofile 2—4% și granulocite bazofile 0—1% din totalul leucocitelor;

— limfocite care provin din ganglionii limfatici și alcătuiesc 25—35% din leucocite și

— monocite, celule libere și mobile ale sistemului reticulo-histiocitar 5—10%.

Celulele sîngelui, sub forma în care se găsesc în sîngele periferic, sînt incapabile de diviziune și multiplicare. Pe măsură ce îmbătrînesc, ele dispar din circulație și sînt înlocuite de celule noi, care provin din organele hematopoetice. Celulele tinere din organele hematopoetice și celulele adulte din sîngele circulant alcătuiesc o unitate și pentru fiecare specie celulară există o linie separată de dezvoltare și maturație celulară cu caractere morfologice bine definite, care permit diferențierea lor.

Eritrocitele și seria eritrocitară. Eritrocitul își are originea în măduva roșie hematopoetică. Celula cea mai tînără a seriei eritrocitare este proeritroblastul.

Proeritroblastul este o celulă mare de 16—18 microni, cu nucleul rotund și central, care ocupă mai mult de jumătate din suprafața celulei. Rețeaua de cromatină a nucleului este formată din fire fine de bazicromatină, conține 3—4 nucleoli mici, șterși și greu vizibili, de culoare albăstruie. Protoplasma celulei este de culoare albastră intens, cu o nuanță mai închisă decît a altor celule cap de serie, grunjoasă și fără granulații. Această celulă formează 1—3% din celulele măduvei oaselor și în mod normal este o celulă de rezervă, care nu se divide decît în urma unor stimuli hematopoetici foarte puternici. Prin diferențierea proeritroblastului apare eritroblastul.

Eritroblastul alcătuiește marea majoritate a celulelor nucleate din seria roșie în măduva oaselor. Proporția eritroblaștilor din măduvă este de aproximativ 25% din totalitatea celulelor nucleate. După mărimea celulei și după aspectul nucleului, se disting 2 tipuri: macroblastul și normoblastul. Macroblastul are un diametru de 8—12 microni; cromatina nucleară dispusă în blocuri mari, sub formă de spițe de roată, dă nucleului un aspect caracteristic. Nucleolii lipsesc. Normoblastul este mai mic, are diametrul de 7—8 microni și nucleul picnotic sub forma unei picături compacte de cromatină. Protoplasma macro- și normoblastului, bazofilă la celulele tinere, pe măsură ce acestea se maturează, se încarcă cu hemoglobină și devine acidofilă. După culoarea protoplasmei se deosebesc eritroblaști bazofili, policromatofili și acidofili.

Scanned with OKEN Scanner

Normoblastul pierde nucleul prin carioliză sau prin expulzie și se transformă în eritrocit.

Megaloblastul este o celulă nucleată din seria eritrocitară care se găsește în măduvă ori de cîte ori există o carență a organismului în acid folic sau în vitamină B_{12}. Atît acidul folic, cît și vitamina B_{12} catalizează, la niveluri diferite, sinteza acizilor nucleinici. Acidul folic ușurează transformarea uracilului în timină și vitamina B_{12}, transformarea timinei în timidină. Carența organismului în aceste vitamine este urmată de oprirea maturației nucleare. În stare fiziologică, megaloblastul este întîlnit în măduva embrionului în primele 3 luni de viață. În stare patologică, megaloblastul apare în cazurile de carență alimentară sau în tulburări de resorbție digestivă a acidului folic sau a vitaminei B_{12} (anemii megaloblastice, anemia pernicioasă tip Biermer, anemia din sprue etc.). Megaloblastul este o celulă mare cu diametrul de 12—18 microni, de formă ovalară, cu nucleul rotund, ușor excentric și fără nucleoli. Cromatina nucleară formează o rețea cu blocuri mici de bazicromatină, care dă nucleului un aspect caracteristic, asemănător cu blana leopardului. Raportul între protoplasmă și nucleu este mărit, în comparație cu eritroblastul, în favoarea protoplasmei. Hemoglobina apare în protoplasmă de timpuriu, cînd nucleul păstrează încă aspectul tînăr, așa fel încît se găsesc în raport cu conținutul în hemoglobină, megaloblași bazofili, policromatofili și acidofili. Megaloblastul se deosebește de normoblast prin mărimea sa și în special prin lipsa de paralelism între procesul de maturație nucleară și cel de maturație protoplasmatică. Această lipsă de paralelism, în care nucleul păstrează un aspect tînăr, cu o rețea de cromatină bine definită, în timp ce protoplasma se încarcă cu hemoglobină, este caracteristic megaloblastului. În practica hematologică evidențierea acestei celule în măduva sternală caracterizează anemiile megaloblastice sensibile la tratamentul cu extract de ficat, vitamină B_{12} și uneori cu acid folic.

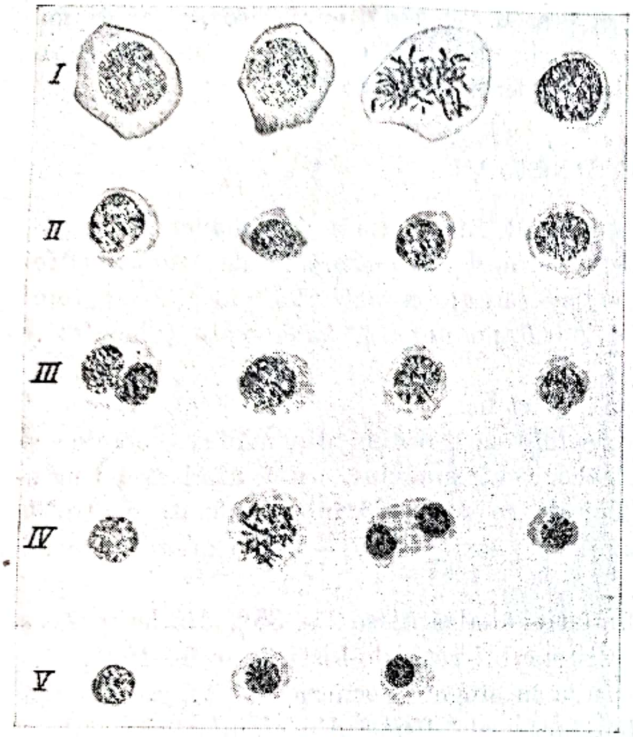
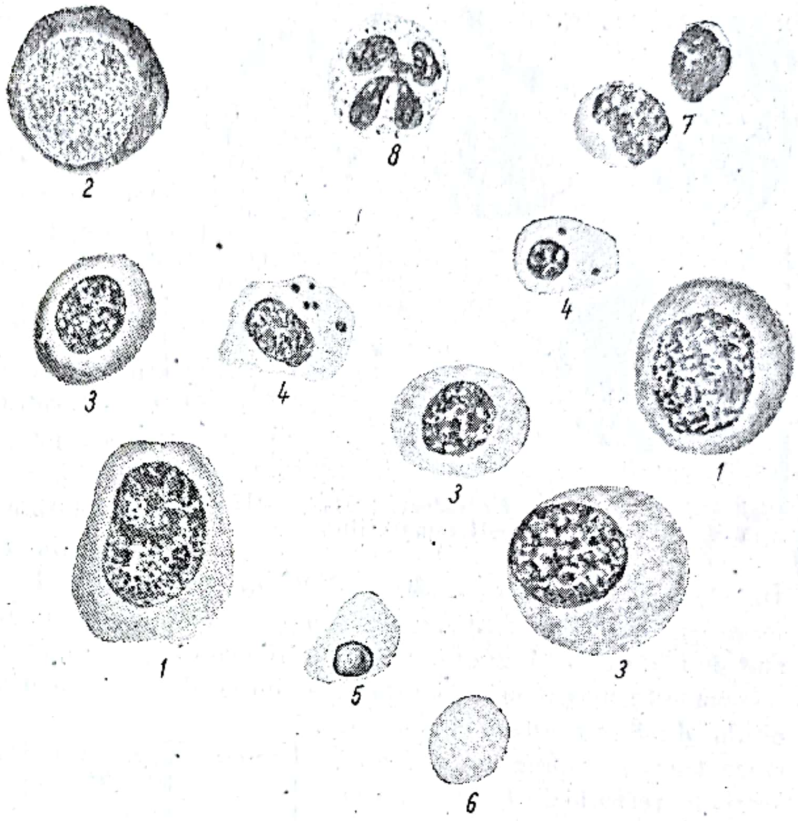


Fig. 3. — Sistemul eritropoetic (după Schulten). *I* și *II* — proeritroblași (unul în mitoză). *III* și *IV* — macroblași și normoblași (unii în diviziune); *V* — normoblași.

Eritrocitul (globulul roșu sau hematia) este produsul ultim al seriei eritrocitare. Este o celulă lipsită de nucleu și formată numai din protoplasmă. Eritrocitul are forma unui disc cu un diametru mediu la adult de 7,2 microni (la nou-născut diametrul mediu al hematiilor este de 8,5 microni). Fețele acestui disc nu sînt plane, ci concave, așa încît eritrocitul are forma unei lentile biconcave, mai groasă la margini decît în centru, cu grosimea medie de 2,2 microni. Această formă îi dă celulei o suprafață maximă față de volum și ușurează mult schimburile gazoase, adică fixarea și liberarea oxigenului de către hemoglobina din interiorul celulei. Eritrocitul este o celulă foarte elastică, se deformează ușor în trecerea sa prin capilarele care au un diametru mai mic decît al său și revine apoi la forma inițială. Volumul unui eritrocit este de $87 \pm 5\mu^3$ și suprafața unui eritrocit este de $134\mu^2$.

Scanned with OKEN Scanner

Numărul eritrocitelor în sîngele circulant este de aproximativ 5 000 000 pe mm³ la bărbat și de 4 500 000 pe mm³ la femeie. Nou-născutul are aproximativ 6 000 000 globule roșii pe mm³. Limitele de variație în stare fiziologică sînt de ±10%, cu alte cuvinte se consideră normale pentru bărbat cifrele cuprinse între 4,5 și 5,5 milioane și pentru femei cele între 4 și 5 milioane globule roșii pe mm³. Scăderea cifrei globulelor roșii sub acest număr caracterizează starea de anemie și creșterea lor peste limitele normale, starea de poliglobulie. Numărul total al eritrocitelor din sîngele circulant este de 25×10^{12} și suprafața totală a masei eritrocitare circulante la omul adult a fost calculată a fi de aproximativ 3 000 m², sau de aproximativ 1 500 de ori mai mare decît suprafața corpului omenesc.



1 — promegaloblaști, 2 — megaloblast bazofil, 3 — megaloblaști policromatofili, 4 — megaloblaști ortocromatici, 5 — normoblast ortocromatic, 6 — megalocit, 7 — limfociți, 8 — granulocit neutrofil.

Fig. 4 — Etapele de dezvoltare ale megaloblastului.

Globulul roșu are la suprafață o membrană celulară cu structură complexă, formată din proteine și lipide și cu grosimea de 15—20 milimicroni. În interiorul globulului roșu se găsește un gel, în care moleculele de hemoglobină sînt orientate în direcții determinate. Funcția principală a eritrocitelor este de a transporta oxigenul din plămîn în profunzimea țesuturilor. Capacitatea de fixare a oxigenului nu depinde numai de conținutul în hemoglobină al eritrocitelor. În prezența unei presiuni ridicate a oxigenului, acesta se fixează pe hemoglobină, care se transformă în oxihemoglobină. La presiunea oxigenului din aerul atmosferic, hemoglobina este complet transformată în oxihemoglobină. Pe fiecare gram de hemoglobină se fixează aproximativ 1,34 ml oxigen din aer. La nivelul țesuturilor unde presiunea oxigenului este redusă, oxihemoglobina se disociază și se transformă în hemoglobină redusă, capabilă din nou să fixeze oxigen la nivelul capilarelor pulmonare.

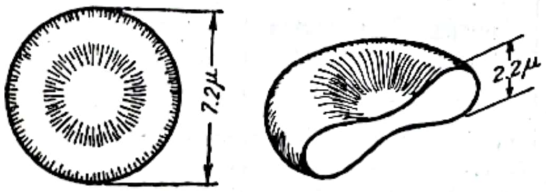


Fig. 5 — Eritrocit.

Viața eritrocitului este limitată, celula se uzează în urma traumatismului continuu pe care-l suferă în circulație și dispare din sînge după aproximativ 120 de zile de la apariția sa. Eritrocitele îmbătrînite sînt îndepărtate din circulație de către celulele sistemului reticulo-histiocitar în toate organele unde se găsesc astfel de celule și în special la nivelul splinei. În anemiile hemolitice și în anemia pernicioasă, durata vieții eritrocitului

Scanned with OKEN Scanner

este mult mai scurtă. Acest consum exagerat de eritrocite este supleat de o producție mărită de eritrocite la nivelul măduvei oaselor. În aceste împrejurări, măduva oaselor își poate mări pînă la maximum de 7—8 ori capacitatea eritropoetică. Atît timp cît viața eritrocitelor nu scade sub 20 — 30 de zile, hemoliza exagerată poate fi echilibrată și nu apare anemie. Ori de cîte ori viața eritrocitului scade sub 20 de zile, apare anemia hemolitică.

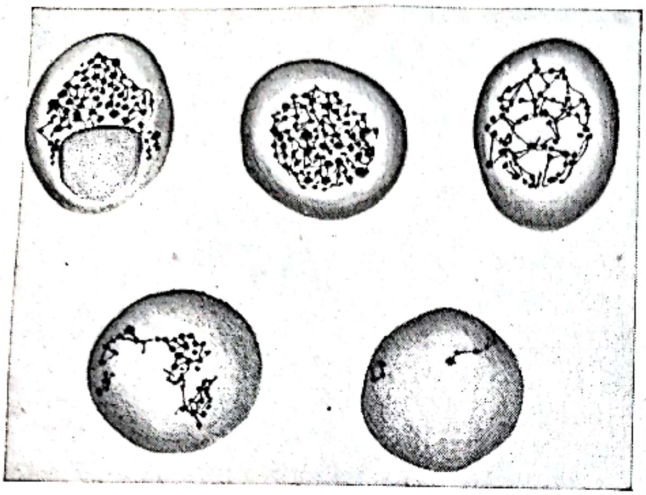


Fig. 6 — Reticulocite din clasele a II-a, a III-a, a IV-a. Anizocitoză și policromatofilie.

Reticulocitul. Sub numele de reticulocite sînt cunoscute unele eritrocite în care, prin metoda coloraţiei vitale cu albastru de Cresyl, se poate evidenția prezența în interiorul celulei a unor granule sau filamente albastre, care constituie substanța granulo-filamentoasă. Această substanță nu este un rest nuclear; în normoblaștii nucleați substanța granulo-filamentoasă apare ca o formațiune bine definită paranucleară și este formată din riboze-nucleotide (Heilmeyer). În sîngele normal se găsesc 5—20 de reticulocite la 1 000 de eritrocite. După forma și întinderea în protoplasmă a substanței granulo-filamentoase, reticulocitele sînt împărțite în 4 grupe, în 4 stadii evolutive, celula fiind cu atît mai tînără, cu cît rețeaua este mai densă. Substanța granulo-filamentoasă dispare din protoplasma eritrocitului după ce acesta a circulat în sînge timp de aproximativ 2 zile. Întrucît reticulocitul este forma tînără sub care eritrocitele apar în sînge, numărul reticulocitelor este indicele cel mai fidel care poate fi utilizat pentru a aprecia intensitatea regenerării globulelor roșii, adică intensitatea eritropoezei. Proporția reticulocitelor este mult crescută ori de cîte ori eritropoeza este foarte activă (ictere hemolitice, după anemiile acute, în perioada de regenerare a anemiei pernicioase sau a anemiei feriprive după tratamentul specific — criza reticulocitară). Proporția reticulocitelor în anemiile pernicioase tratate cu extract de ficat a fost utilizată pentru a aprecia eficiența terapeutică a acestor preparate. În anemiile aplastice sau aregenerative cifra reticulocitelor este mult redusă.

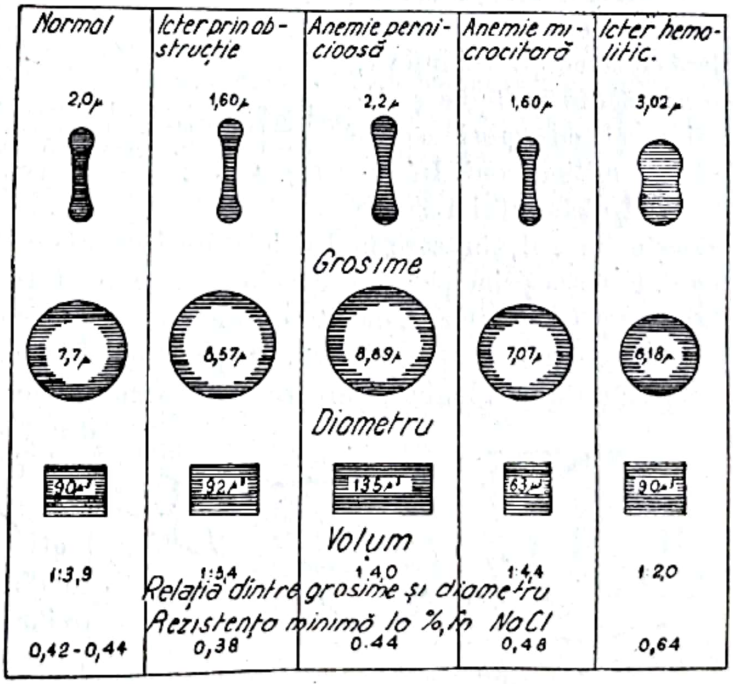


Fig. 7 — Profiluri schematice ale eritrocitelor normale și din diverse anemii (după Heilmeyer).

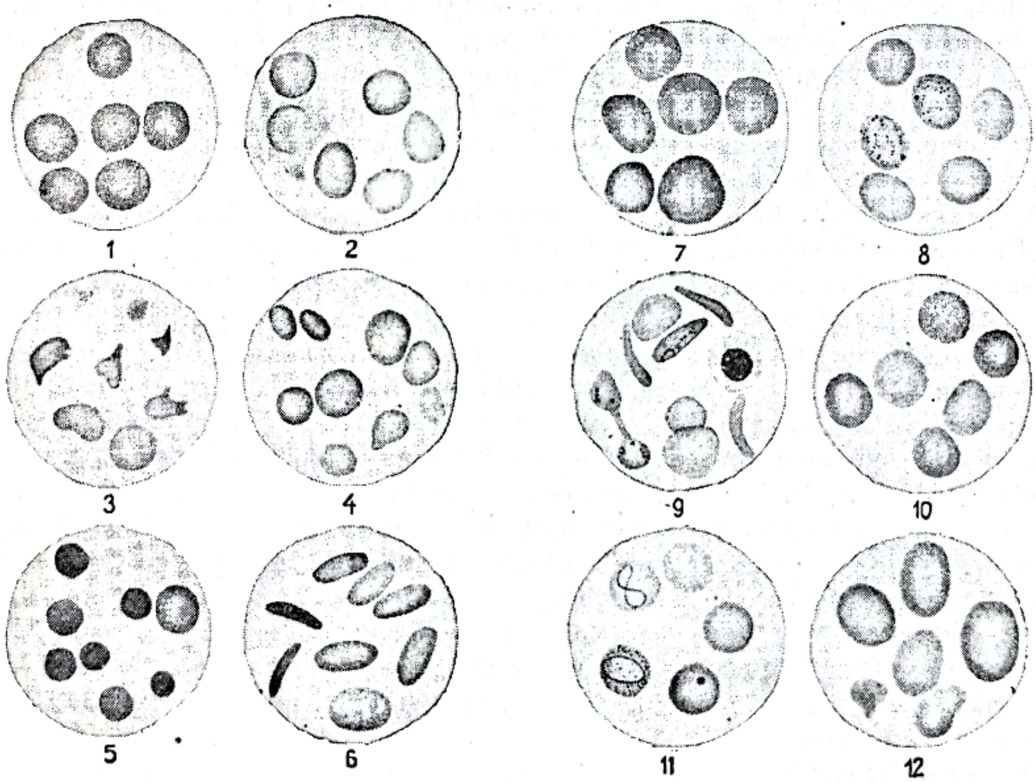
Variații morfologice ale eritrocitelor. În stare normală, dar mai ales în stare patologică, eritrocitele pot prezenta modificări morfologice, care pot fi deter-

Scanned with OKEN Scanner

minate prin examinarea preparatelor uscate, uneori a celor umede sau prin măsurători. Se disting variaţii de mărime, de formă, de colorabilitate şi de structură.

Variaţii de mărime. Mărimea eritrocitului poate fi apreciată prin măsurarea diametrului celulei sau a volumului. Diametrul mediu normal al globulului roşu este de 7—8 microni şi volumul mediu de 87 μ^3. Eritrocitul cu volum şi diametru normal se numeşte normocit. Sub numele de microcite se descriu eritrocitele care au un diametru sub 6 microni şi un volum sub 80 μ^3, iar sub numele de macrocite, celulele cu un diametru de peste 9 microni şi un volum de peste 100 μ^3. Se numesc schizocite sau fragmentocite eritrocitele pitice cu un diametru de 2—3 microni. Măsurarea volumului globular este mai uşor de făcut şi dă date mai exacte asupra mărimii medii a celulei decît aprecierea diametrului. În icterul hemolitic congenital eritrocitul are un diametru redus, dar un volum normal, şi se numeşte microsferocit. În anemiile feriprive eritrocitele au, atît volumul, cît şi diametrul scăzute; sînt microcite. În stări de insuficienţă hepatică, în boala Cooley, grosimea globulului roşu scade şi celula se numeşte platicit. Între eritrocitele de volum mare megalocitul se poate deosebi de macrocit după indicele de culoare: megalocitul se însoţeşte de creşterea indicelui de culoare, pe cînd macrocitul are un indice de culoare normal sau scăzut (Heilmeyer). Prezenţa de eritrocite cu volum foarte diferit în sînge se numeşte anizocitoză.

Variaţii de formă. În unele stări patologice celulele pot avea forme diferite de forma normală a eritrocitului. Sub numele de eliptocite sau ovalocite sînt cunoscute eritrocitele



1— normal; *2*— hipocromie; *3*— poikilocitoză; *4*— anizocitoză; *5*— microcitoză; *6*— ovalocitoză; *7*— macrocitoză; *8*— granulaţii bazofile; *9*— drepanocite şi resturi nucleare; *10*— hipercromie; *11*— corpi Jolly şi inele Cabot; *12*— megalocitoză.

Fig. 8 — Variaţii morfologice normale şi patologice ale eritrocitelor.

de formă ovalară, cu diametre inegale. După raportul între diametrul cel mai mic şi cel mare al celulei se pot distinge diverse clase de eliptocite (după Günther, indicele de elipticitate este egal cu $e = 1 - (a/b)^2$ unde a = diametrul mic şi b = diametrul mare).

Scanned with OKEN Scanner

La omul normal, în sînge se găsesc cel mult 10% eliptocite, dar cu alterări minime ale formei. În anemia pernicioasă, în anumite anemii hemolitice sau în unele familii ai căror membri au tendință la anemie hemolitică se găsesc peste 25% eliptocite de toate formele.

Sub numele de drepanocite se cunosc hematiile care au forma de fus sau de seceră (hematii falciforme). Această deformare nu este aparentă în preparatele uscate; ea apare numai în preparatele umede păstrate în absența oxigenului (lame parafinate), sau în sînge la care s-au adăugat substanțe reductoare (bisulfit de sodiu sau culturi microbiene avide de oxigen). Deformarea este datorită prezenței în hematii a unei hemoglobine speciale, care în forma redusă își schimbă starea fizică. Drepanocitele sau hematiile falciforme se întîlnesc în anumite anemii hemolitice cu caracter familial.

Eritrocitele cu forma de țintă de tras la semn sau de cocardă au în mijlocul suprafeței lor o proeminență, care face ca celula să se coloreze mai intens la margini și la centru. Această formă de eritrocit se întîlnește în diverse anemii cu caracter hemolitic și în special în anemia mediteraneană (boala Cooley), dar fără a fi specifică acestei boli, fiind găsită și în alte anemii hemolitice, ca de exemplu în anemia cirozelor.

Se numesc poikilocite eritrocitele de formă foarte diversă, bizară și neregulată, care se întîlnesc în anumite stări grave de anemie.

Variații de culoare și structură. În preparatele uscate de sînge și colorate cu metoda pancromă, protoplasma hematiilor poate lua culori diferite; în stare fiziologică și în condiții normale de colorare hematiile se colorează în roz. Se numește hipocromie colorarea palidă a celulelor sărace în hemoglobină din anemia feriprivă. Cînd sînt foarte sărace în hemoglobină aceste celule se colorează numai la margini, mijlocul eritrocitului rămînînd cu totul clar și se numesc anulocite sau eritrocite cu formă de pesar. Eritrocitele care sînt foarte bogate în hemoglobină se colorează intens și omogen în roșu și caracterizează starea de hipercromie. Eritrocitele de vîrstă tînără au o nuanță albăstruie. Prezența în același frotiu de eritrocite de culoare diversă se numește policromatofilie. Policromatofilia nu trebuie confundată cu culoarea albastră, pe care o iau toate eritrocitele din același frotiu dacă apa în care se face colorantul este prea alcalină. Policromatofilia este datorită prezenței în protoplasma unui număr de eritrocite a unei cantități mai mici de hemoglobină și a unei cantități mai mari de spongioplasmă, care dispare progresiv, cu cît celula înaintează în vîrstă. Policromatofilia se întîlnește în anemiile grave, cu tulburări ale maturației eritrocitelor sau cu regenerare vie, și lipsește în anemiile cu caracter aplastic.

Granulații bazofile. Prin metoda Giemsa sau prin metoda de colorare cu soluții alcaline de albastru de metilen sau tionină se pot pune în evidență, în unele eritrocite, granulații foarte fine, pulverulente, de culoare albastră. Aceste granulații bazofile se găsesc în număr mare în intoxicațiile cu plumb și pot fi folosite pentru diagnosticul saturnismului. În saturnism se găsesc și reticulocite în număr crescut; studii paralele au demonstrat că toate eritrocitele cu granulații bazofile sînt reticulocite, dar nu toate reticulocitele au granulații bazofile. Eritrocitele cu granulații bazofile sînt reticulocite care au suferit o degenerare a spongioplasmei.

Corpii Heinz sînt formațiuni care se colorează electiv cu albastru de Nil și care apar unici, situați în apropierea membranei celulare și au diametrul de 1/2—1 micron. Aceste formațiuni apar în eritrocitele bolnavilor care au suferit intoxicații cu anilină, nitrobenzol, fenilhidrazină, piridonină, sulfonamide, fenacetină. S-a crezut la început că se datoresc transformării hemoglobinei în methemoglobină. Se știe astăzi că sînt produși de alterare a proteinelor din membrana eritrocitelor.

Inelele Cabot sînt formațiuni filiforme, circulare sau în formă de 8, care se văd în corpul eritrocitelor și se colorează în roșu cu metoda pancromă. Inelele Cabot sînt urme

Scanned with OKEN Scanner

ale membranei nucleare a eritrocitelor și apar în sînge după splenectomii, în intoxicația saturnină sau anumite anemii.

Corpii Jolly sînt resturi nucleare care apar sub forma unor grăunți colorați intens în violet, cu un diametru de 1—2 microni, în număr de 1 sau 2 în protoplasma eritrocitelor. Se găsesc în sînge după splenectomii sau în stări de anemie în care există focare eritropoetice extramedulare.

Hemoglobina. Cea mai mare parte, aproximativ 80%, din greutatea uscată a eritrocitului este formată din hemoglobină. Fiecare globul roșu conține 29 micromicrograme (29×10^{-12} g) hemoglobină. La omul normal, pentru fiecare 100 g sînge proaspăt se găsesc 14—15 g hemoglobină (mai puțin la femei decît la bărbați).

Hemoglobina este o cromoproteidă care se găsește numai în eritrocite. În laborator, hemoglobina poate fi descompusă în *globină*, care alcătuiește 96% din greutatea hemoglobinei și un inel tetrapirolic — o moleculă de porfirină — legat de un atom de fier. Inelul porfirinic constituie 3,66% și fierul 0,34% din greutatea hemoglobinei și amîndouă împreună constituie *hemul*.

Globina este o proteidă care are caracterele unei histone cu reacție bazică, formată din mai mulți acizi aminați. Globina este singura proteidă bazică cunoscută, care permite grupului prostetic porfirinic să lege în mod labil oxigenul. Hemul legat de orice altă proteină fixează oxigenul, fără să-l mai poată libera.

După caracterele fizico-chimice, rezistența la degradarea prin alcaline, viteza de migrare electroforetică au fost deosebite în specia umană mai multe feluri de hemoglobină, a căror diferență este datorită structurii și calităților deosebite ale moleculei de globină. Aceste hemoglobine sînt însemnate cu literele alfabetului și se cunosc hemoglobine *A*, *F*, *S*, *C*, *D*, *E*.

Hemoglobina *A* este hemoglobina întîlnită normal la marea majoritate a oamenilor adulți. În viața fetală, în eritrocite se află hemoglobina *F*, care, după nașterea copilului este progresiv înlocuită de hemoglobina *A* în cursul primului an de viață. Hemoglobina *F*, spre deosebire de hemoglobina *A*, este mai rezistentă la degradarea prin alcaline și fixează mai greu fierul în molecula sa în cursul sintezei. Persistența hemoglobinei *F* caracterizează anemia hemolitică mediteraneană (boala Cooley). Hemoglobina *S* precipită în interiorul hematiei în stare redusă și se găsește în anemiile hemolitice cu celule falciforme (drepanocite). Hemoglobinele *C*, *D* și *E* se întîlnesc, de asemenea, în anumite cazuri de anemii hemolitice cu caracter familial.

Grupul prostetic din molecula de hemoglobină este format de 4 nuclei pirolici uniți între ei prin punți metinice (CH) într-un inel porfirinic, care are fixat în centru un atom de fier bivalent. În timpul respirației oxigenul se leagă în mod labil de acest atom de fier; fiecare gram de hemoglobină poate fixa 1,34 ml oxigen din aer.

Hemoglobina este sintetizată în măduva oaselor, în protoplasma eritroblaștilor. Ca material de sinteză sînt folosiți glicocolul, acetații și fierul. Cauza importantă de insuficiență a sintezei hemoglobinei este lipsa în organism a unei cantități suficiente de fier. Lipsa fierului este cauza anemiilor cu caracter hipocrom, caracterizate printr-o insuficientă producție de hemoglobină.

În intoxicațiile cu plumb se constată o sinteză anormală a hemoglobinei, chiar în prezența unor rezerve normale de fier.

Descompunerea hemoglobinei în organism. În laborator, prin hidroliză, hemoglobina se desface în globină și hematină (hematina = protoporfirină + fier). În organism însă, după fixarea de către celulele sistemului reticulo-histiocitar a eritrocitelor uzate, hemoglobina lor este descompusă pe altă cale decît cea realizabilă în laborator. Prima modificare suferită de hemoglobină este deschiderea prin oxidare a nucleului tetrapirolic, care se trans-

Scanned with OKEN Scanner

formă într-un lanț tetrapirolic ce rămîne legat de globină și fier. Acest corp se numește verdoglobină (verdocromogen).

Într-un al doilea timp este dezlipit atomul de fier, care rămîne sub formă de feritină (legat de o proteină din protoplasma celulelor sistemului reticulo-histiocitar), ca fier de rezervă utilizabil pentru sinteza a noi molecule de hemoglobină.

Verdoglobina lipsită de fier se numește biliverdinglobină și, prin reducere, dă bilirubinglobina. Acest din urmă corp este descompus în globină și bilirubină la nivelul sistemului reticulo-histiocitar.

Globina care rezultă din descompunerea hemoglobinei este desfăcută în acizi aminați și intră în metabolismul general al proteinelor.

Bilirubina — lanțul tetrapirolic rezultat din desfacerea inelului protoporfirinic — este singura parte rezultată din molecula de hemoglobină, care nu mai poate fi folosită și este eliminată în totalitate de organism. Transformarea hemoglobinei în bilirubină se produce în organism, ori de cîte ori sîngele părăsește vasele sanguine și intră în contact cu celule ale sistemului reticulo-histiocitar. La om, acest proces se produce cu precădere la nivelul splinei, unde circulația sîngelui în pulpa roșie este foarte leneșă și unde hematiile alterate intră în contact intim cu celulele reticulo-histiocitare ale acestui organ.

Bilirubina este eliminată de ficat prin bilă; ea ajunge în intestin unde, sub acțiunea florei microbiene, este transformată în stercobilină și stercobilinogen. Din descompunerea hemoglobinei, în afară de stercobilină apar în organism și molecule formate numai din 2 nuclei pirolici — pentdiopentul — precum și o parte din pigmenții urinari cu structură incomplet cunoscută, ca urocromul *B* și uroeritrina. Din această cauză, în icterul hemolitic urina apare mai roșiatică; culoarea urinii, apreciată fotometric, poate servi ca un mijloc simplu pentru a aprecia intensitatea hemolizei.

Mijlocul cel mai precis pentru a măsura intensitatea procesului de hemoliză în organism este dozarea cantității totale a stercobilinei și stercobilinogenului eliminat în fecale. Această metodă este foarte prețioasă pentru a aprecia dinamica distrugerii eritrocitelor și a lămuri mecanismul de producere a unor anemii. Prin descompunerea unui gram de hemoglobină rezultă în fecale 35 mg stercobilinogen și stercobilină. Cantitatea de stercobilinogen eliminată zilnic de omul normal în 24 de ore variază între 90 și 280 mg și este în medie de 150 mg. În anemiile hemolitice cantitatea de stercobilină și stercobilinogen din fecale poate crește la 800—900 mg în 24 de ore, permițînd astfel a se măsura intensitatea procesului de hemoliză.

Fierul. Capacitatea hemoglobinei de a fixa în mod labil oxigenul este datorită atomului de fier care intră în compoziția sa.

În corpul omului adult se găsesc în total 5,5 g fier. Cea mai mare parte din acest fier se găsește în sistemul hematopoetic, fie sub formă de fier hemoglobinic, fie sub formă de fier de rezervă în protoplasma celulelor sistemului reticulo-histiocitar. Concentrația hemoglobinei în fier este de 0,34%; fiecare 100 g hemoglobină conține, în stare fiziologică 340 mg de fier și întrucît la 100 g sînge se găsesc 15 g hemoglobină, în masa totală de sînge a unui om adult sînt cuprinse 750—800 g hemoglobină și, prin urmare, 2,5 g fier. Acesta este fierul hemoglobinic.

O dată cu moartea eritrocitului, a cărui viață este în medie de 120 de zile, fierul eliberat din hemoglobină este folosit din nou de țesutul hematopoetic pentru sinteza noilor molecule de hemoglobină. În celulele sistemului reticulo-histiocitar din splină, măduva oaselor și ficat se găsesc aproximativ 1,5 g fier care constituie fierul de rezervă, rezerva sistemului hematopoetic necesară sintezei hemoglobinei. Fierul de rezervă se găsește în protoplasma celulelor reticulo-histiocitare legat de anumite proteine, cu care formează complexe numite feritină și hemosiderină. Fierul hemoglobinic și fierul de rezervă constituie o uni-

Scanned with OKEN Scanner

tate funcțională care totalizează la adult aproximativ 4 g. Fierul de rezervă acoperă în orice moment cerințele crescute ale hematopoezei, fie în stare fiziologică (sarcină), fie în stare patologică (hemoragii). Reducerea acestei cantități de fier, fie prin pierderi fiziologice (sarcină, perioada menstruală), fie prin pierderi patologice (hemoragii repetate), stă la baza patogeniei anemiilor feriprive, caracterizate prin reducerea sintezei hemoglobinei (anemii hipocrome).

Restul fierului din organism — aproximativ 1,5 g — se găsește în compoziția mioglobinei musculare (0,5 g) și în constituția tuturor celulelor organismului în citocrom, ca pigment cu foarte importante funcții respiratoare. Atît fierul mioglobinei, cît și fierul citocromic, este cu totul separat funcțional de fierul hemoglobinei și nu poate fi folosit în sinteza hemoglobinei. Anemiile feriprive sînt însoțite de modificări reduse ale fierului citocromic sau mioglobinic.

Fierul disponibil pentru hematopoeză, adică fierul hemoglobinic și cel de rezervă, este folosit de organism în circuit închis în procesul de sinteză a hemoglobinei.

În momentul nașterii, în organismul copilului se găsesc aproximativ 300 mg fier. Fierul necesar creșterii organismului și dezvoltării progresive a volumului sîngelui este luat de copil din alimentație. Pierderile în fier ale organismului sînt foarte reduse la bărbați și nu depășesc 1 mg fier zilnic. Femeile pierd mai mult fier decît bărbații, din cauza pierderilor menstruale de sînge, a sarcinii și lactației. Cu fiecare perioadă menstruală organismul pierde 25—100 mg fier, iar cu ocazia unei sarcini și a perioadei corespunzătoare de lactație, aproximativ 400—500 mg fier. Aceste pierderi periodice explică predispoziția caracteristică a femeii pentru anemia feriprivă, anemie mult mai rar întîlnită la bărbați, la care aceasta apare numai după hemoragii cronice (ulcer duodenal, hemoroizi etc.).

Fierul necesar creșterii organismului, ca și cel sortit să înlocuiască fierul pierdut la exterior este luat din alimentație. Nevoile zilnice de fier alimentar ale adultului sînt de 5—15 mg. Copiii au nevoie de cantități mai mari, din cauza procesului de creștere, și cantitățile necesare sînt de 1 mg/kilocorp/zi pentru sugar și de 1/2 mg/kilocorp/zi pentru copilul mic. Nevoile de fier ale adultului cresc atunci cînd există pierderi de sînge (hemoragie cronică) sau în sarcină. Dat fiind că în stare fiziologică eliminările de fier sînt foarte reduse, echilibrarea nevoilor metabolice în fier este rezultatul variațiilor în intensitate a procesului de absorbție a fierului la nivelul tubului digestiv. Fierul se resoarbe în duoden și în partea superioară a jejunului. Cercetări experimentale și observații făcute cu izotopi radioactivi pe om au dovedit că intensitatea resorbției digestive a fierului depinde de nevoile organismului; resorbția este foarte redusă în stare de echilibru fiziologic și crește mult atunci cînd există o scădere a fierului de rezervă. În celulele sistemului reticulo-histiocitar fierul se găsește fixat de o proteină specifică, cu care formează complexe numite feritină și hemosiderină. În celulele mucoasei duodeno- ilorice există de asemenea o proteină specifică, apoferitina, foarte avidă de fier, capabilă să fixeze în mod labil fierul, cu care formează complexul numit feritină (Granik). În plasma sanguină, fierul circulă legat de o fracțiune globulinică din proteinele plasmei. Fierul plasmatic are o concentrație medie de 125 γ % ml sînge la bărbați și 90 γ % ml sînge la femei. Între fierul fixat în protoplasma celulelor sistemului reticulo-histiocitar și ale tubului digestiv sub forma de feritină și între fierul plasmei sîngelui există o stare de echilibru. Scăderile fierului plasmatic reflectă și urmează sărăcirea rezervelor de fier ale organismului și transformarea feritinei în apoferitină lipsită de fier. Toate anemiile feriprive sînt caracterizate prin reduceri ale valorilor fierului plasmatic; din contră, în anemiile hemolitice și în anemia pernicioasă, în care procesul de hemoliză este intens și depunerea fierului în celulele reticulo-histiocitare exagerată, se constată valori crescute ale fierului plasmatic. Sărăcirea în fier a depozitelor reticulo-histiocitare duce la scăderea fierului plasmatic și în mod secundar, la transformarea feritinei din mucoasa tubului

Scanned with OKEN Scanner

digestiv în apoferitină. Fierul eliberat din alimente în interiorul canalului intestinal este fixat de apoferitină, care se transformă din nou în feritină şi, de aici, este trecut plasmei sanguine. Procesul de resorbţie a fierului din intestin continuă, atîta vreme, cît se găseşte apoferitină în celulele duodeno-jejunale şi încetează o dată cu satisfacerea nevoilor organismului şi saturarea depozitelor. Alterarea mecanismului fiziologic de resorbţie a fierului stă la baza procesului de apariţie a hemocromatozei (diabetul bronzat). În această boală fierul se resoarbe din intestin în cantităţi exagerate, care depăşesc nevoile hematopoezei, şi nemaifiind folosit pentru sinteza hemoglobinei, se depune în ţesutul conjunctiv, care este iritat, proliferează şi produce scleroza ficatului, splinei, pancreasului, miocardului şi altor parenchime.

În cursul proceselor infecţioase şi al celor neoplazice, folosirea fierului pentru alte nevoi decît ale hemoglobinogenezei este exagerată la nivelul sistemului reticulo-histiocitar. Această fixare reticulo-histiocitară de fier se întovărăşeşte de o scădere a fierului plasmatic şi duce la apariţia unor stări de anemie hipocromă de origine infecţioasă, care nu reacţionează la tratamentul cu fier, din cauză că fierul administrat în scopuri terapeutice este fixat în sistemul reticulo-histiocitar pentru alte nevoi metabolice şi nu mai poate fi utilizat pentru sinteza hemoglobinei.

Leucocitele. În sîngele circulant, în afara eritrocitelor, se găsesc şi globule albe sau leucocite. Acestea sînt celule nucleate cu funcţii bine definite şi legate în special de apărarea organismului împotriva infecţiilor. Numărul leucocitelor pe mm^3 de sînge este aproximativ de 5 000—8 000 leucocite. După caracterele morfologice, leucocitele se împart în 3 clase: leucocite polinucleare, care provin din măduva oaselor şi sînt caracterizate prin prezenţa de granulaţii specifice în protoplasmă (granulocite); limfocite, celule cu nucleul rotund, fără granulaţii, care provin din ţesutul limfatic, şi monocite, celule de origine reticulo-histiocitară.

Leucocitul polinuclear. Leucocitele polinucleare sau granulocitele alcătuiesc aproximativ 2 treimi din numărul total al leucocitelor sîngelui circulant. Sub forma adultă, pe care o găsim în sînge, granulocitul este incapabil de diviziune şi multiplicare. Durata de viaţă a granulocitelor adulte este foarte redusă şi apreciată în medie la 2—3 zile. Întrucît numărul total de granulocite care se găsesc în sîngele circulant al unui om adult este de aproximativ 2×10^{10} celule (aproximativ 10 g), trebuie admis că zilnic dispar din circulaţie un număr de 11^{10} granulocite, care sînt continuu înlocuite de celule noi. Granulocitele din măduvă pătrund în sînge, sînt răspîndite în tot organismul şi trec, prin mişcări amiboide proprii, în intimitatea ţesuturilor, traversînd peretele capilarelor. Ele se distrug în ţesuturi, dar mai ales la nivelul mucoaselor tubului digestiv şi arborelui respirator, unde îşi îndeplinesc funcţia lor principală, de protecţie a organismului uman contra microorganismelor care trăiesc pe suprafaţa mucoaselor. Multe leucocite părăsesc organismul o dată cu secreţia salivară, nazală, bronşică, cu secreţiile digestive prin fecale şi cu secreţia urinară. Lipsa leucocitelor şi scăderea consecutivă a barierei antimicrobiene pe care o opun mucoasele explică leziunile infecţioase cu caracter grav, necrotic, care apar şi caracterizează evoluţia agranulocitozei, a mieloftiziei şi leucemiei acute. Numărul leucocitelor în sînge creşte mult în cursul proceselor septice şi în special al celor cu germeni piogeni.

După forma, mărimea şi în special afinitatea tinctorială a granulaţiilor care se găsesc în protoplasma leucocitelor polinucleare acestea sînt împărţite în 3 clase: neutrofile, care formează marea majoritate a granulocitelor, eozinofile şi bazofile.

Granulocitele iau naştere în măduva roşie hematopoetică. Cea mai tînără celulă diferenţiată a seriei granulocitare care poate fi recunoscută morfologic este mieloblastul.

Mieloblastul este întîlnit în stare normală numai în măduva hematopoetică, unde alcătuieşte 0,2—2,6% din totalitatea celulelor nucleate. Mieloblastul este o celulă

Scanned with OKEN Scanner

rotundă, cu diametrul de 15—18 microni. Nucleul mare, rotund, ocupă cea mai mare parte din celulă. Structura nucleului este delicată și formată dintr-o rețea fină și bine desenată de cromatină, fără condensări periferice la nivelul membranei nucleare. În nucleu pot fi observați cu ușurință 2—4 nucleoli rotunzi sau ovoizi. Protoplasma mieloblastului se colorează intens în albastru cu metoda pancromă, formează o coroană subțire în jurul nucleului și este lipsită de granulații. Reacțiile pentru oxidaze și peroxidaze sînt negative. Această celulă se înmulțește mult, fără a se mai diferenția, în cursul leucemiilor acute, unde în preparatele de măduvă sternală se găsesc peste 90% celule de tip blastic primitiv. Aceste celule patologice, incapabile de diferențiere ordonată, prezintă deseori modificări neobișnuite ale nucleului (nuclei lobați) sau variații de volum (micromieloblast) și uneori incluzii protoplasmatice caracteristice, sub forma unor bastonașe roșii de aspect cristalin, numiți *corpii Auer*. Celula, de tip anormal din punct de vedere morfologic și incapabilă de maturație, care se întîlnește în cursul leucemiei acute, a fost denumită de Naegeli *paramieloblast*.

Promielocitul apare în măduva oaselor prin maturația și evoluția mieloblastului. Promielocitul este mai mare decît mieloblastul, are un diametru de 20 microni, nucleul rotund cu structură fină, dar în care nucleolii sînt absenți sau foarte greu vizibili. Protoplasma promielocitului este mai abundentă decît a mieloblastului și cu o bazofilie mai redusă. În protoplasmă se găsesc granulații azurofile fine, formate din lipoizi, care dau reacția peroxidazelor și care apar mai întîi într-o regiune limitată din corpul celular, pentru a se întinde apoi în toată protoplasma. Prin maturare și diferențiere, promielocitul se transformă în mielocit. În unele clasificări, promielocitul este descris sub numele de mielocit tînăr.

Mielocitul este o celulă mai mică decît promielocitul, cu un diametru mediu de 15 microni. Nucleul mielocitului este rotund, dar de un volum redus, cu o structură mai grosolană decît a promielocitului și cu zone bine delimitate și clare de oxicromatină. Nucleolii sînt absenți. Deosebirea importantă, care desparte mielocitul de promielocit, constă în aspectul protoplasmei, care devine acidofilă și se colorează în roz prin metoda Giemsa. Granulațiile sînt numeroase în protoplasmă și se diferențiază în granulații neutrofile, eozinofile și bazofile. Caracterul granulațiilor subdivide seria granulocitară în 3 grupe deosebite, începînd de la nivelul mielocitului. Granulațiile neutrofile sînt granulații mici, care se colorează în purpuriu cu metoda pancromă și sînt răspîndite uniform în protoplasmă. Granulațiile eozinofile sînt cu mult mai mari, rotunde, bine definite, refringente și colorate în roșu-cărămiziu. Granulațiile bazofile sînt cele mai mari, inegale ca volum, pot atinge un diametru de 0,4 microni, se colorează în violet închis și sînt reduse la număr. Granulațiile leucocitelor polinucleare sînt formate dintr-un amestec de proteine și lipide, conțin fier și fosfor și reacționează pozitiv cu metodele folosite pentru evidențierea fermenților oxidanți sau peroxidanți. Granulațiile bazofile sînt ușor solubile în apă, așa încît uneori, în protoplasma polinuclearului bazofil pot fi observate vacuole incolore, din care materialul granulației a dispărut. Mielocitul formează marea majoritate a celulelor tinere din seria granulocitară la nivelul măduvei oaselor (20% din celulele nucleate medulare). În sîngele periferic mielocitul apare și caracterizează tabloul hematic al leucemiei mieloide cronice. Mielocitul poate fi uneori întîlnit în sîngele periferic în stările infecțioase grave, în anemiile hemolitice intense, în special la copii, caracterizînd stimularea puternică a măduvei.

Metamielocitul este celula care rezultă din maturarea mielocitului. Se deosebește de mielocit prin faptul că nucleul este ovalar sau reniform și rețeaua de cromatină mult mai densă. Din maturația metamielocitelor neutrofile, eozinofile și bazofile rezultă leucocitele polinucleare.

Polinuclearul neutrofil este o celulă cu un diametru de 10—12 microni și reprezintă stadiul final de dezvoltare a granulocitului neutrofil; formează 50—70% din totalitatea leucocitelor sîngelui circulant. După forma nucleului, se deosebesc 2 feluri de

Scanned with OKEN Scanner

polinucleare neutrofile: o formă mai puțin matură, care formează 4—5% din totalul leucocitelor sîngelui și care este caracterizată prin forma alungită, dar de o grosime uniformă, a nucleului, care are aspectul unui bastonaș încovoiat sau al unei potcoave. Aceste celule sînt numite polinucleare cu nucleu în bastonaș, polinucleare nesegmentate (Stabkernige). În stările infecțioase, procentul acestor celule crește și se produce așa-numita deviație spre stînga, caracterizată prin apariția de leucocite mai tinere. Polinuclearul segmentat, forma obișnuit întîlnită a polinuclearului neutrofil, are nucleul format din 2—3 lobi rotunzi sau ovalari, uniți prin filamente subțiri de cromatină. Nucleul are un aspect picnotic, și după numărul lobilor nucleari, celulele pot fi împărțite în mai multe clase (Arneth), fiind socotite mai bătrîne celulele cu mai mulți lobi. Citoplasma polinuclearelor este acidofilă, se colorează în roz cu metoda pancromă. În citoplasmă se observă numeroase granulații fine pulverulente, colorabile în roz-violet, care dau reacția peroxidazelor. În stare patologică, în infecții, granulațiile iau o culoare violetă-negricioasă și apar mai grosolane; uneori în protoplasmă se formează vacuole, alteori însăși protoplasma are un aspect murdar și se colorează în albăstrui. Acestea constituie „modificările toxice" ale polinuclearelor.

Polinuclearul neutrofil este o celulă mobilă, se deplasează prin mișcări proprii, cu caracter amiboid, traversează cu ușurință peretele capilarelor pentru a trece în țesuturi, unde dispare în scurt timp. Viața granulocitului neutrofil este scurtă, de aproximativ 4—5 zile. Jumătate din acest timp celula îl petrece în interiorul măduvei oaselor, trecînd prin diverse stadii de maturație și jumătate numai sub formă adultă în sînge și țesuturi.

Polinuclearul neutrofil constituie unul din mijloacele principale de apărare de care dispune organismul contra infecțiilor, prin proprietatea pe care o are de a fagocita numeroase bacterii. Prin diapedeza continuă la suprafața mucoaselor, polinuclearele împiedică invazia microbilor. Polinuclearele au în protoplasmă fermenți proteolitici care digeră unele din bacteriile fagocitate; fermenții liberați în afara celulei solvă cheagurile de fibrină și, prin proteoliza țesuturilor, contribuie la formarea puroiului. În anumite împrejurări, însă, polinuclearele pot ușura răspîndirea unei infecții în organism, purtînd în corpul lor, pînă mor, microbi fagocitați pe care nu-i pot digera.

Polinuclearul eozinofil se deosebește de cel neutrofil prin caracterul granulațiilor, care sînt mari, rotunde, bine conturate, de volum egal și se colorează în roșu-cărămiziu cu coloranțiile pancrome. Aceste granulații umplu complet protoplasma. În celulele tinere unele granulații pot fi bazofile sau azurofile. Granulațiile sînt formate din lipide și protide și dau reacții pozitive cu coloranții fermenților oxidanți. Nucleul polinuclearului eozinofil este format de cele mai multe ori din 2 lobi de mărime egală. În frotiurile din sînge membrana celulară se rupe foarte ușor, lăsînd liber nucleul, care apare înconjurat de granulațiile răspîndite în jur. Eozinofilul se găsește în proporție de 2—4% leucocite. Polinuclearele eozinofile dispar din sîngele periferic în cursul infecțiilor acute și reapar în timpul convalescenței. În scarlatină se găsește o proporție crescută de eozinofile și în cursul fazei acute. Numărul eozinofilelor din sînge este sub influența sistemului nervos vegetativ și a glandelor endocrine. Stările de predominanță a tonusului parasimpatic se însoțesc de eozinofilie (Danielopolu). Hormonul corticosuprarenal, cortizonul, produce o scădere bruscă și masivă a eozinofilelor. Această scădere apare și după injectarea de hormon hipofizar adrenocorticotrop (ACTH), cu condiția ca glandele suprarenale să fie normale. Fenomenul a fost utilizat pentru explorarea funcțională a corticosuprarenalei (testul Thorn). Această probă constă din injectarea intramusculară a 25 mg de ACTH și determinarea numărului eozinofilelor în sînge înainte și la 4 ore după injecție. Dacă glanda suprarenală este normală, eozinofilele scad la mai mult de jumătate din cifra inițială. Adrenalina produce de asemenea o scădere a eozinofilelor circulante, dar nu poate fi utilizată pentru explorarea funcțională a corticosuprarenalei, întrucît mecanismul de producere a eozinopeniei este mai complex.

Scanned with OKEN Scanner

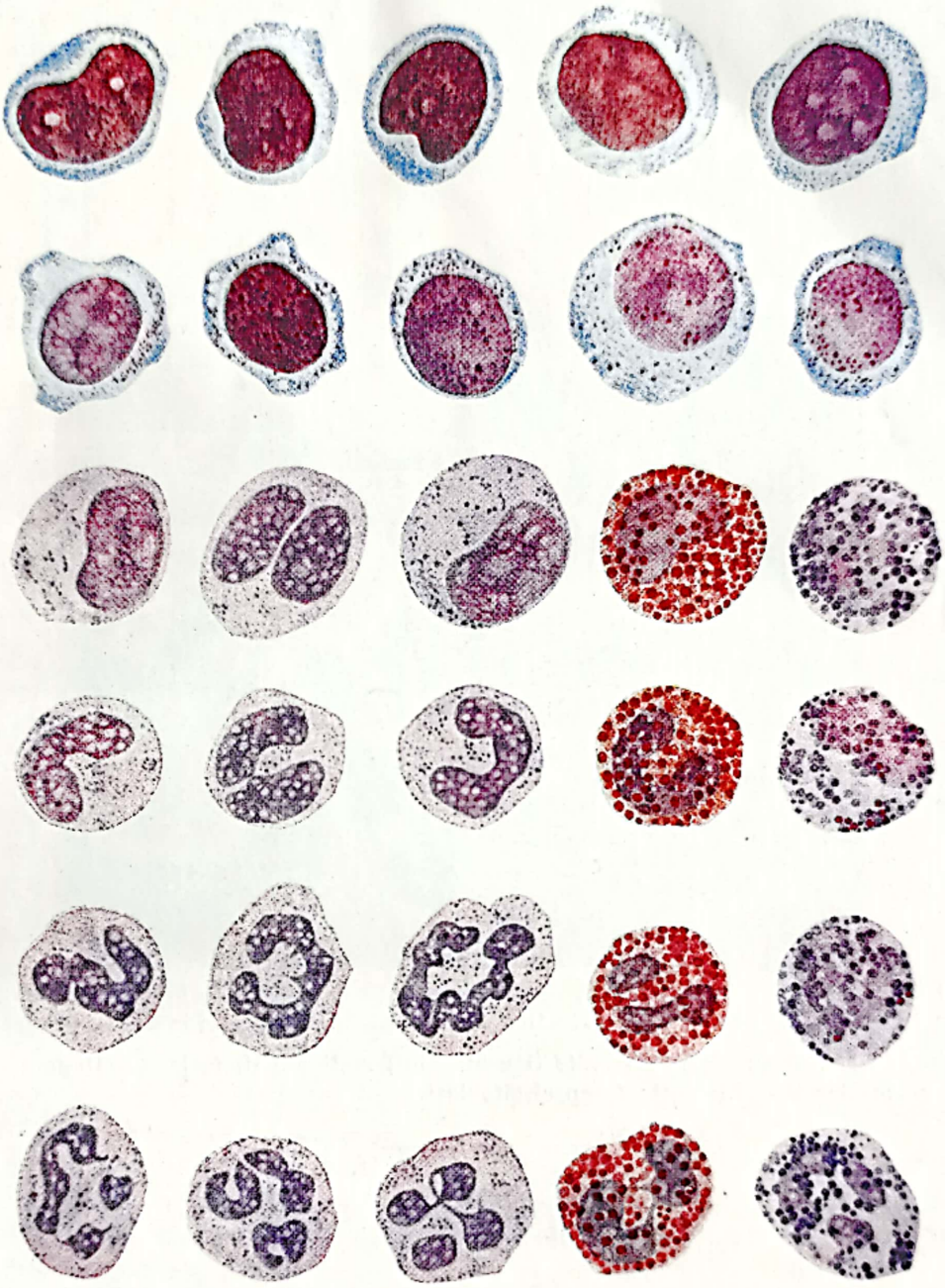


Fig. 9 — Descendenţa granulocitelor (după Heilmeyer).

Rîndul *1* — mieloblast ; rîndul *2* — promielocit ; rîndul *3* — mielocit ; rîndul *4* — metamielocit ; rîndul *5* — polinucleare nesegmentate ; rîndul *6* — polinucleare segmentate.

Scanned with OKEN Scanner

PLANŞA II

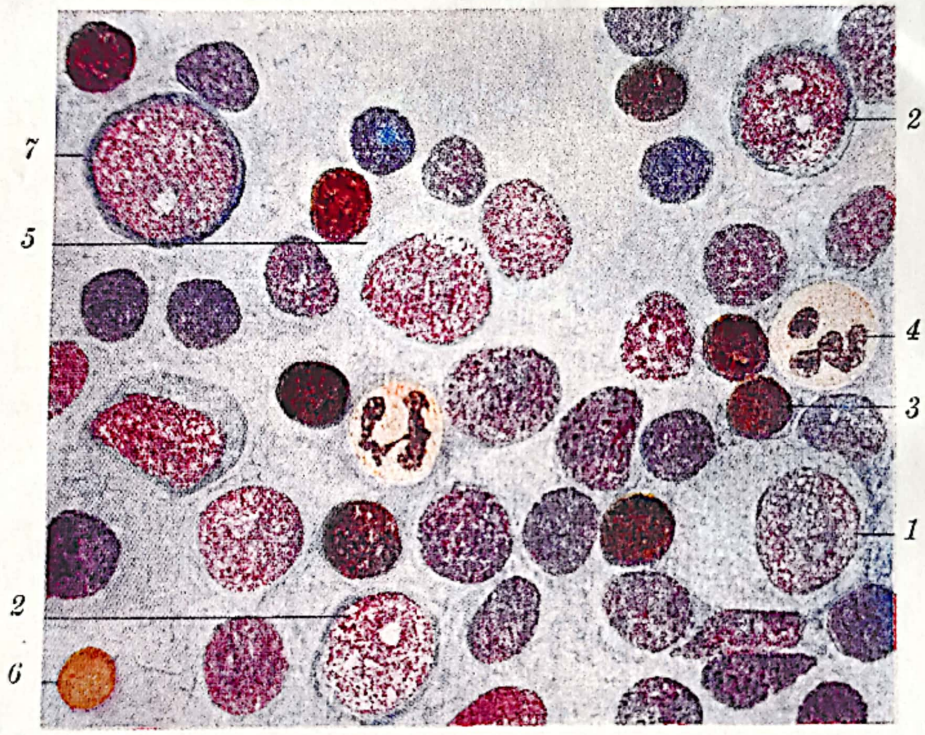


Fig. 11 — Seria limfatică (după M. Goldstein).

1, 4, 5, 6, — alte elemente figurate din ganglionul limfatic; *2* — limfoblaşti; *3* — limfocit; *7* — prolimfoblast.

Scanned with OKEN Scanner

Numărul şi proporţia eozinofilelor cresc în sîngele periferic în unele boli ale sistemului hematopoetic, ca: limfogranulomul malign şi leucemia mieloidă. Creşterile cele mai caracteristice ale eozinofilelor se produc în stările alergice (astm bronşic, dermatitele alergice) şi în infestările organismului cu viermi (trichinoză, parazitoze intestinale). Funcţiile eozino-

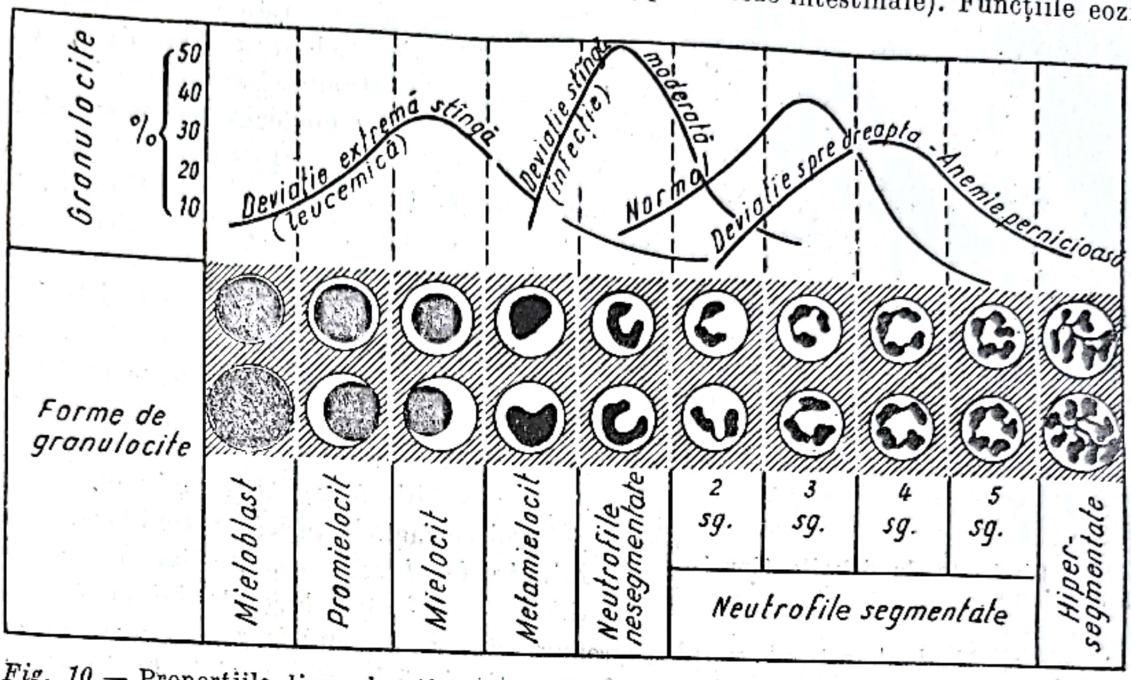


Fig. 10 — Proporţiile diverselor tipuri de granulocite în stare normală şi în diverse stări patologice, deviaţiile spre stînga şi spre dreapta ale formulei granulocitelor (după Haden).

filelor în organism sînt incomplet cunoscute; se bănuieşte că sînt legate de transformarea proteinelor cu molecule mari şi străine organismului.

Polinuclearul bazofil este mai rar întîlnit în sînge şi formează aproximativ 0,5% din totalul leucocitelor. Polinuclearul bazofil este caracterizat prin prezenţa în protoplasmă a granulaţiilor bazofile de dimensiuni mari, de mărime neregulată şi intens colorate în violet. Aceste granulaţii sînt rare în protoplasmă, încît pot fi numărate, dau reacţia oxidazelor pozitivă, sînt solubile în apă. Numărul polinuclearelor bazofile creşte în sînge în leucemia mieloidă. Funcţia polinuclearului bazofil în organism este legată de producţia heparinei şi a histaminei. Creşterea proporţiei bazofilelor este însoţită de o creştere paralelă a histaminemiei.

Limfocitele constituie 25—35% din numărul total al leucocitelor din sînge. Limfocitele se deosebesc de granulocite prin morfologia, fiziologia şi originea lor. Limfocitele sînt produse de ţesutul limfatic, în foliculii căruia se găsesc celulele cele mai tinere ale seriei leucocitare, limfoblaştii.

Limfoblastul este o celulă cu diametrul de 15—20 microni, rotundă, cu nucleul mare, care ocupă aproape toată protoplasma şi care are o reţea fină de cromatină, cu 2—3 nucleoli. Protoplasma, intens bazofilă, este lipsită de granulaţii. Limfoblastul este foarte asemănător din punct de vedere morfologic cu mieloblastul, celulele izolate nu pot fi diferenţiate decît cu mare greutate în frotiuri. Drept caractere diferenţiale, care nu totdeauna pot fi cu uşurinţă apreciate, servesc numărul nucleolilor, care este mai mare la mieloblaşti (3—4) şi aspectul cromatinei nucleare, care la limfoblast se densifică la periferia nucleului, subliniind pe alocuri o membrană nucleară, care devine astfel aparentă. În frotiurile de sînge din leucemii, celula mai poate fi identificată şi după celulele mai evoluate care o însoţesc. Mieloblaştii sînt însoţiţi de promielocite, corpii Auer nu se găsesc decît în mielo-

Scanned with OKEN Scanner

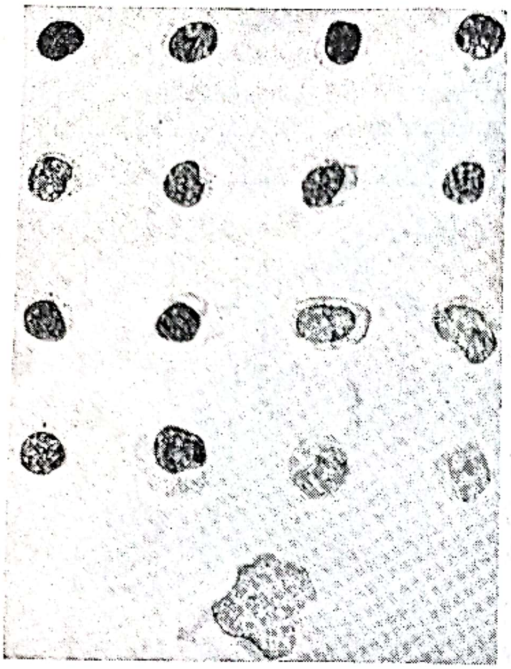


Fig. 112 — Limfocite de diferite tipuri (după Schulten).

blaşti. Prin diviziuni repetate şi în urma procesului de maturare, limfoblaştii se transformă în limfocite adulte. După mărimea celulei, se pot descrie limfocite mari şi limfocite mici.

Limfocitul mare este o formă mai tînără decît limfocitul mic. Celula are un diametru de 10—12 microni, este rotundă şi are un nucleu rotund sau reniform. Cromatina nucleară are un aspect dens, fără o reţea bine vizibilă, ocupă uniform toată suprafaţa nucleului, fără spaţii de oxicromatină. În unele limfocite mari se pot vedea nucleoli foarte şterşi. Aspectul dens şi omogen al nucleului este caracteristic seriei limfocitare. Foarte caracteristică este de asemenea şi protoplasma, colorată în albastru deschis, limpede ca cerul şi cu un aspect foarte omogen, hialin. Unele celule au în protoplasmă un număr variabil de granulaţii neregulate azurofile, care nu dau reacţiile fermenţilor oxidanţi şi nu se colorează nici cu metoda pentru peroxidaze.

Limfocitul mic are un diametru de 6—10 microni şi este mai sărac în protoplasmă decît limfocitul mare. Nucleul rotund umple aproape tot corpul celulei, se colorează puternic în violet prin metoda pancromă şi apare format din 4—5 blocuri mari de bazicromatină, cu aspect omogen. Citoplasma este albastră, hialină şi înconjură nucleul uneori sub forma unui cerc abia vizibil.

Limfocite patologice apar în sînge în unele stări de boală şi se deosebesc de limfocitele obişnuite prin modificări ale protoplasmei, care are un aspect grunjos, uneori vacuole şi se colorează mult mai intens în albastru. Nucleul acestor celule are blocuri mari de cromatină, care sînt dispuse în spiţe de roată. În protoplasmă, în jurul nucleului poate fi observat un halou mai clar. Aceste celule sînt considerate drept celule din seria limfocitară, care suferă o diferenţiere de tip plasmocitar, adică celule plasmatice de origine limfatică. Cînd celula este mare şi nucleul are nucleoli, ea este cunoscută sub numele de celula Türk. Plasmocitul de origine limfatică se deosebeşte de plasmocitul de origine medulară şi de cel tisular prin volumul mai mare al celulei şi nucleului, prin structura relativ mai delicată a reţelei de cromatină nucleară şi prin frecvenţa prezenţei nucleolilor. Aceste celule caracterizează formula sanguină a rubeolei, a mononucleozei infecţioase şi a hepatitei epidemice.

Celula Rieder este de asemenea o formă anormală a seriei limfocitare şi este caracterizată prin volumul mare al celulei, aspectul polimorf al nucleului, prezenţa de vacuole în protoplasmă. Această celulă poate fi confundată cu monocitul, de care se deosebeşte prin lipsa granulaţiilor protoplasmatice şi structura mai densă a nucleului.

Fiziologia limfocitelor. Durata de viaţă a limfocitelor este mai mare decît a granulocitelor, şi, după date care rezultă din cultura lor *in vitro* este apreciată la aproximativ 30 de zile (Osgood). Limfocitele sînt produse în ţesutul limfatic, trec în sînge, care le răspîndeşte în organism, şi se pierd în ţesuturi. Limfocitele, spre deosebire de granulocite şi monocite, nu pot fagocita, au mişcări amiboide foarte reduse, echipamentul lor enzimatic este de asemenea mai redus şi caracterizat prin prezenţa în protoplasmă a lipazelor. Limfocitele par să intervină în apărarea organismului contra agresiunilor microbiene. Migrarea lor continuă la suprafaţa mucoaselor este interpretată în acest sens, şi la

Scanned with OKEN Scanner

animalele crescute în mediu steril se constată o diminuare a ţesutului limfatic şi a limfocitelor din mucoasă. Limfocitele contribuie la limitarea şi izolarea focarelor inflamatoare şi formează stratul celular exterior al unor asemenea focare cu evoluţie subacută sau cronică. Maksimov susţine că limfocitele se pot transforma în fibroblaşti, intervenind astfel şi în repararea ţesutului conjunctiv alterat de inflamaţie. Unii cercetători atribuie un rol important limfocitului în procesul de sinteză a γ-globulinelor şi deci şi a anticorpilor. Alte experienţe tind să arate că sinteza γ-globulinelor nu se face în limfocite, ci în celulele cu caracter plasmatic şi în celulele reticulare din ganglionii limfatici. Numărul limfocitelor creşte în sîngele periferic în perioada de convalescenţă a infecţiilor acute şi în procesele infecţioase cu caracter cronic. Un număr crescut de limfocite caracterizează perioada de stare a unor infecţii bacteriene, ca febra ondulantă, tusea convulsivă sau a unor infecţii virotice, ca rujeola, parotidita epidemică, limfocitoza acută infecţioasă. La copii, în cursul tusei convulsive numărul limfocitelor poate fi atît de mare, încît simulează leucemia limfatică. Stările infecţioase leucemoide se diferenţiază de leucemia limfatică prin examenul măduvei oaselor, care rămîne normală în stările leucemoide.

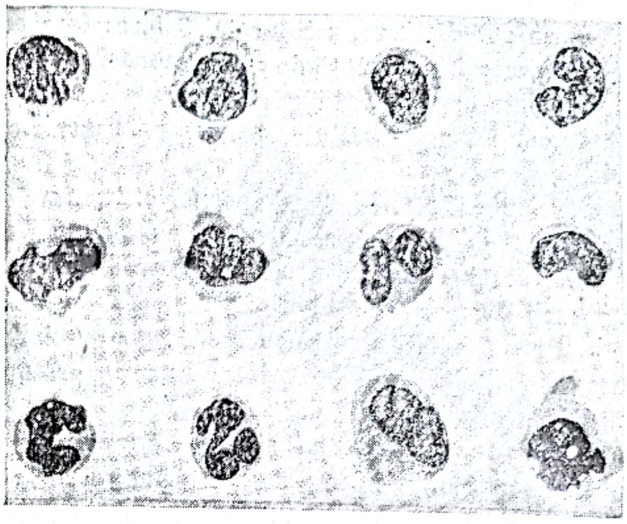


Fig. 13 — Monocite (după Naegeli).

Monocitele. Monocitele se găsesc în sîngele periferic în proporţia de 5—10% din totalul leucocitelor. Originea monocitelor a fost foarte multă vreme discutată. Astăzi se ştie că monocitele constituie o serie celulară independentă, atît de cea granulocitară, cît şi de cea limfatică şi provin direct din sistemul reticulo-histiocitar. Celula de origine a monocitului se numeşte moñoblast şi este foarte asemănătoare, morfologic, mieloblastului.

Monocitul adult este o celulă mare, de 12—20 microni, cea mai mare celulă din cele întîlnite în mod fiziologic în sîngele circulant. Nucleul monocitului este oval, reniform sau poate avea forma de potcoavă, foarte rar polilobat. Cromatina nucleară formează o reţea caracteristică, delicată şi regulată, cu ochiuri de oxicromatină bine delimitate. Nu se observă nucleoli. Protoplasma celulei este bogată, se colorează în albastru-cenuşiu cu metoda pancromă. În protoplasmă se găsesc un mare număr de granulaţii azurofile, fine, uniform distribuite de culoare roz; sînt cu mult mai mici decît cele ale limfocitelor şi reacţionează pozitiv, deşi slab, la metodele de evidenţiere a fermenţilor oxidanţi. În protoplasmă se pot observa uneori şi vacuole.

Monocitele se deplasează uşor, prin mişcări amiboide ample; ca toate celulele sistemului reticulo-histiocitar, au proprietatea de a fixa în stare vitală coloranţi coloidali (tuş, carmin), fragmente celulare, fragmente de eritrocite sau polinucleare întregi, pe care le digeră mulţumită fermenţilor proteolitici existenţi în protoplasmă. Monocitele ieşite din ţesutul reticulohistiocitar al organelor hematopoetice trec în sînge, sînt răspîndite în ţesuturi, unde sînt cunoscute sub numele de histiocite. După Pfhull, monocitul ajuns în ţesuturi se poate transforma în fibroblast. Monocitul contribuie la apărarea organismului contra infecţiilor microbiene: apare în sînge în proporţii crescute la sfîrşitul fazei acute şi la începutul perioadei de convalescenţă. În evoluţia citologiei sanguine din cursul unei infecţii micro-

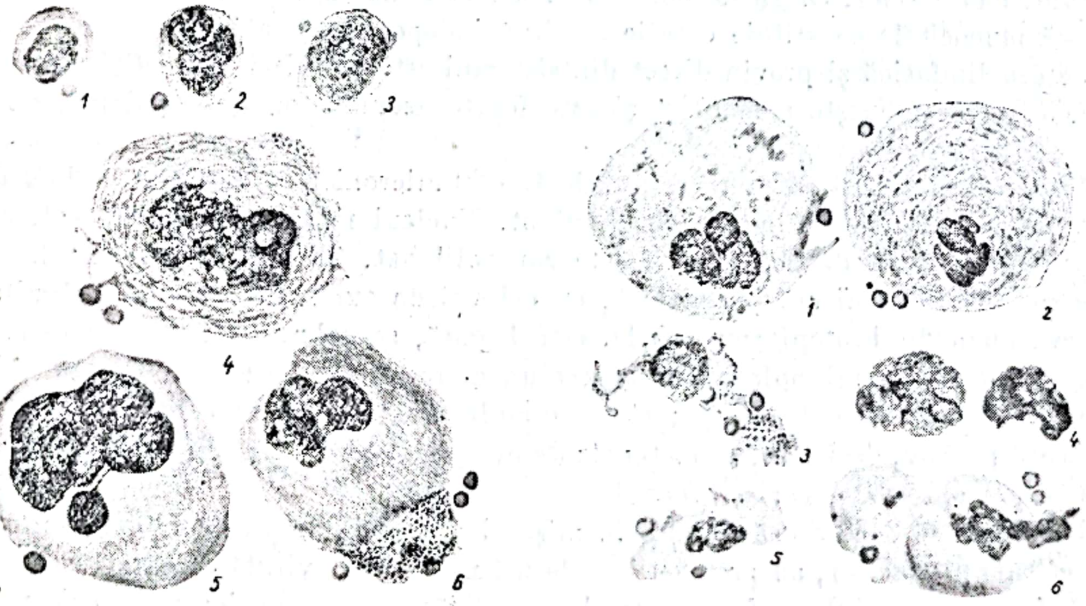
Scanned with OKEN Scanner

biene se pot distinge, schematic, 3 faze: faza acută, caracterizată prin creşterea granulocitelor neutrofile, urmată de o fază monocitară de convalescenţă, după care apare faza limfocitară, care însoţeşte vindecarea. În unele infecţii, ca endocardita lentă, se găseşte în sînge un număr crescut de celule asemănătoare morfologic monocitelor, dar care provin din endoteliile vasculare.

Trombocitele. În sîngele periferic, în afara eritrocitelor, care au ca funcţie transportul oxigenului la ţesuturi, şi a leucocitelor, care apără organismul contra infecţiilor, se găsesc nişte formaţiuni celulare speciale, care intervin în procesele de hemostază şi de coagulare a sîngelui şi care sînt numite trombocite sau plăcuţe sanguine.

Plăcuţele îşi au originea în măduva oaselor, unde apar prin fragmentarea protoplasmei megacariocitelor; sînt formate numai din protoplasmă, lipsite de nucleu şi incapabile de diviziune şi multiplicare.

Megacarioblastul şi *megacariocitul.* Megacarioblastul este o celulă mare, cu un diametru de 30—50 microni, de formă rotundă sau ovalară, uneori cu conturul neregulat; nucleul este ovalar şi are nucleoli bine vizibili. Protoplasma celulei este bazofilă, lipsită de granulaţii. Prin maturare, megacarioblastul se transformă în promegacariocit, caracterizat prin polilobarea nucleului, şi apoi în megacariocit. Megacariocitul este mai mare decît megacarioblastul, cu diametrul de 60—100 microni, nucleul adesea polilobat, asemănător nucleului polinuclearelor, şi protoplasma bogată, plină de granulaţii azurofile. În unele megacariocite se observă împărţirea granulaţiilor protoplasmatice în cîmpuri mici urmată de fragmentarea protoplasmei în trombocite. În măduva oaselor, locul normal de formare a megacariocitului, celula se găseşte rar şi pe frotiuri trebuie căutată cu un obiectiv mai mic. Proporţia celulelor megacariocitare în măduva oaselor, faţă de celelalte celule, este de 40‰. Formula medulară a seriei megacarioblasto-megacariocitare este următoarea: Megacarioblaşti 0,8%, megacariocite cu protoplasma nedivizată 43—70%, megacariocite cu protoplasma divizată în plachete 18—38%, nuclei liberi 4—28%.



În stînga, filiaţia normală. În dreapta, megacariociţi granulaţi (*1—2*) şi forme de involuţie (*3—6*).
Fig. 14 — Dezvoltarea sistemului trombocitopoetic (după Heilmeyer).

Rareori megacariocitul poate fi găsit în splină, plămîni sau ficat. În sîngele periferic megacariocitele nu apar decît uneori, în cazuri de leucemie mieloidă cronică.

Trombocitul sau plăcuţa sanguină este o formaţiune mică, cu un diametru de 2—4 microni, grosimea de 0,5 microni şi un volum de 10—12 μ^3. Din

cauza volumului redus şi fragilităţii mari, aceste celule se pun cu greu în evidenţă şi rezultatul determinărilor în sîngele periferic depinde de metoda întrebuinţată. Cu metoda descrisă de Fonio, numărul trombocitelor în stare fiziologică este de 200 000—300 000 pe mm³. În preparatele proaspete trombocitele au forma ovalară, uneori în virgulă, şi se deosebesc prin refringenţa lor caracteristică. În frotiuri, plachetele apar aglutinate în grămezi de diverse mărimi. Aglutinarea lor este împiedicată prin recoltarea sîngelui în soluţii diverse de sulfat de magneziu sau citrat de sodiu, fapt folosit în metoda numărătorilor indirecte. Prin colorarea cu metoda Giemsa se deosebesc în corpul trombocitelor 2 regiuni: una centrală, bogată în granulaţii azurofile, numită *granulomer*, şi alta periferică, de culoare uşor albăstruie, şi fără granulaţii, *hialomer*.

Aglomerarea centrală a granulaţiilor este în realitate un artefact şi în stare proaspătă granulaţiile sînt uniform distribuite în corpul trombocitului. Aceste granulaţii sînt formate din acid timo-nucleic şi nu sînt, aşa cum s-a crezut multă vreme, resturi nucleare, întrucît nu conţin acid dezoxiribonucleic.

Forma şi mărimea trombocitelor sînt modificate în diverse diateze hemoragice şi în leucemii. Trombocite de mărime mare (macrotrombocitoza) sînt întîlnite în leucemia mieloidă cronică şi în purpura trombastenică, descrisă de Glanzmann. Anizocitoza trombocitelor şi bazofilia hialomerului sînt caracteristice de asemenea trombasteniei. În purpura descrisă de Revol se găsesc trombocite sferice de talie mare, cu hialomerul întins, cu granulopenie. Proprietatea trombocitelor de a se aglutina între ele este de asemenea redusă în sindromele hemoragice. Stefanini a pus în evidenţă la om antigene trombocitare diferite, care permit împărţirea trombocitelor în 4 clase.

Numărul plachetelor pe unitate de volum de sînge este, în stare fiziologică, de 200 000—400 000 elemente pe mm³. După cum am arătat, diversele metode de determinare dau rezultate diferite, din cauza fragilităţii plăcuţelor. Cu aceeaşi metodă de determinare numărul trombocitelor este mai mare în sîngele arterial (Fonio, 350 000), decît în cel venos (250 000), fapt care demonstrează intensitatea pierderilor periferice de trombocite probabil la nivelul suprafeţei capilarelor sanguine. În stare fiziologică, trombocitele scad mult în perioada premenstruală şi cresc în sarcină; trombocitele cresc de asemenea în sînge după eforturile musculare. Creşteri importante se produc după intervenţii chirurgicale, atingînd un maxim în ziua a zecea după operaţie, ceea ce explică în parte producerea proceselor tromboembolice postoperatoare şi posttraumatice. Creşterea mare a trombocitelor în sîngele periferic după splenectomie (peste 1 000 000 trombocite pe mm³) este explicată prin suprimarea acţiunii inhibante pe care o exercită splina asupra eliberării de trombocite din măduvă (citodiabaza), dar mai ales prin faptul că splina este un teritoriu în care trombocitele sînt foarte uşor distruse. Numărul trombocitelor este crescut în sînge în anumite boli ale sistemului hematopoetic, ca policitemia şi leucemia mielogenă. Numărul trombocitelor scade în purpurele trombopenice de diverse naturi, de asemenea în leucemia acută şi în carcinomatoza difuză a măduvei oaselor.

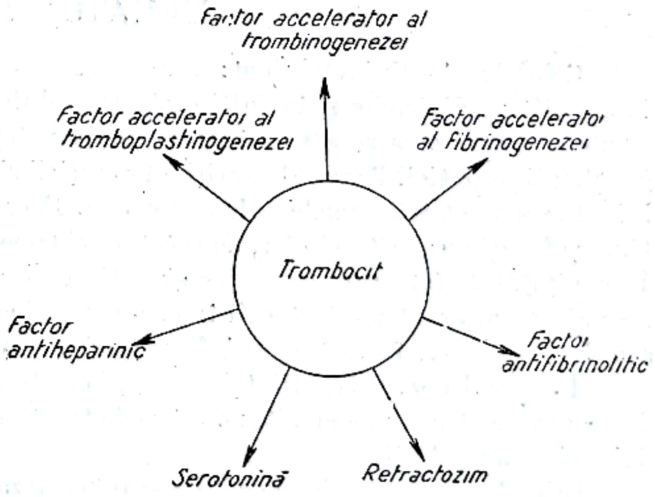


Fig. 15 — Schema trombocitului cu cei 7 factori.

Fiziologia plachetelor. Plachetele au un rol important în hemostază şi în coagularea sîngelui. Sîngele se poate coagula şi în absenţa trombocitelor; transformarea protrombinei în trombină se face în acest caz în urma acţiunii tromboplastinei, care-şi are originea în ţesuturile lezate în momentul recoltării sîngelui. În acest caz însă, coagularea se face foarte încet şi cheagul este moale, fragil şi neretractil. Rolul plachetelor în coagulare este multiplu şi a fost lămurit prin studiul acţiunii diverselor fracţiuni extrase din corpul lor, cele mai multe cu o structură chimică nedeterminată, dar cu acţiune cunoscută. Factorii izolaţi din trombocite sînt următorii:

— Tromboplastinogenul plachetar, care împreună cu factorii plasmatici (globulina antihemofilică, factorul IX-Christmas şi factorul X), dau naştere tromboplastinei active.

— Factorul activator plachetar, care grăbeşte transformarea protrombinei în trombină (accelerina plachetară).

— Factorul plachetar, care grăbeşte conversiunea fibrinogenului în fibrină.

— Factorul antiheparinic.

— Factorul antifibrinolitic.

— Retractozimul, factor încă discutabil, care ar determina retracţia cheagului.

— Factorul angiotrop, serotonina, singurul care are o structură chimică bine definită (5-hidroxitriptamina) şi care determină contracţia capilarelor.

În momentul traumatismului ţesuturilor şi rupturii capilarelor, plachetele aderă foarte uşor de endoteliul vaselor lezate şi formează grămezi, trombi plachetari, care constituie primul timp al hemostazei. Prin liza plachetelor sînt liberaţi, atît serotonina, care întreţine constricţia capilară şi deci hemostaza, cît şi factori de coagulare. Retracţia cheagului şi închiderea vaselor este asigurată de retractozimul plachetar. Liza plachetelor este accelerată de apariţia trombinei, care rezultă din transformarea protrombinei.

Se susţine că din cauza proprietăţii lor de a adera cu uşurinţă la suprafeţele străine, plachetele ar interveni, într-un fel care nu este încă bine definit, şi în procesele de imunitate, favorizînd fixarea şi dispariţia din circulaţie a bacteriilor.

HEMATOPOEZA

Celulele sîngelui circulant: eritrocite, leucocite, trombocite, sînt elemente adulte incapabile de diviziune şi înmulţire. Aceste celule provin din înmulţirea şi maturarea elementelor tinere care se găsesc în organele hematopoetice, în special în măduva oaselor şi ganglionii limfatici. Procesul apariţiei înmulţirii şi maturării elementelor figurate ale sîngelui este cunoscut sub numele de hematopoeză. În capitolele precedente au fost descrise morfologia şi filiaţiunea eritrocitelor, leucocitelor şi trombocitelor în fiecare linie celulară separat. În capitolul de faţă vor fi descrise evoluţia generală a proceselor de hematopoeză în organismul uman, problema legăturii în cursul vieţii embrionare şi postembrionare între diversele linii celulare, factorii care influenţează şi reglează procesele de hematopoeză.

În cursul dezvoltării fiinţei umane, hematopoeza se împarte în 2 perioade distincte, dar care se continuă una cu alta: o perioadă trecătoare sau perioada embrionară şi o perioadă definitivă sau adultă.

Primele elemente ale sîngelui se diferenţiază foarte de timpuriu, o dată cu primele vase la embrionii umani în vîrstă de 18 zile. În mezoblastul veziculei ombilicale, deci extraembrionar, apar grupuri de celule mezenchimale dispuse sub formă de cordoane şi cunoscute sub numele de insule sanguine, descrise de Wolff şi Pander. Celulele periferice ale acestor insule se turtesc şi dau naştere endoteliilor vasculare, în timp ce celulele centrale devin sferice şi constituie celulele sanguine primitive. Prin anastomozarea, creşterea şi înmugurirea canalelor vasculare din insulele Wolff şi Pander se formează progresiv o reţea vasculară,

Scanned with OKEN Scanner

care se continuă mai tîrziu în interiorul embrionului şi care conţine în sînul său celule sanguine primitive. Aceste celule o dată cu apariţia inimii primitive, se liberează unele de altele şi încep să circule. Celulele primitive sanguine se încarcă cu hemoglobină, devin megaloblaşti şi prin pierderea nucleului se transformă în megalocite.

Către luna a treia a vieţii intrauterine începe perioada hepatică a hematopoezei. În ficat celulele sanguine provin din celula mezenchimală polivalentă nediferenţiată. În luna a IV-a a vieţii intrauterine începe şi hematopoeza în splină. Splina dă naştere la eritrocite,

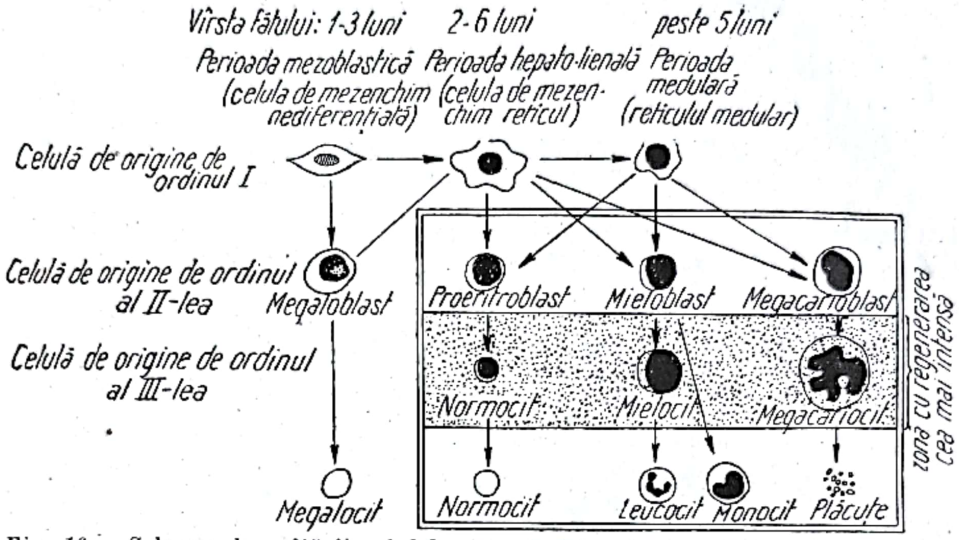


Fig. 16 — Schema dezvoltării celulelor sîngelui în viaţa fetală şi postfetală (după Rohr).

granulocite şi limfocite pînă în luna a VII-a. După această epocă produce numai limfocite, cum se întîmplă la omul adult. Activitatea hematopoetică de tip medular a ficatului se intensifică pînă în luna a V-a, apoi slăbeşte treptat şi aproape dispare în luna a IX-a.

Ganglionii limfatici apar în luna a III-a a vieţii intrauterine. Măduva oaselor începe să funcţioneze şi ca organ hematopoetic din luna a IV-a. Activitatea hematopoetică a acestor din urmă ţesuturi continuă în tot cursul vieţii individului şi caracterizează hematopoeza adultului.

O dată cu apariţia ficatului, morfologia seriei roşii se schimbă, megaloblaştii primitivi sînt înlocuiţi prin normoblaşti şi megalocitele prin eritrocite. Studiul hemoglobinei arată că hemoglobina fetală de deosebeşte, prin calităţile sale fizico-chimice, de hemoglobina adultului; la naştere, 90% din hemoglobină este hemoglobină fetală, care este înlocuită treptat cu hemoglobină adultă, în cursul primului an de viaţă extrauterină.

Celulele care alcătuiesc organele şi ţesuturile hematopoetice îşi au originea, ca şi ţesutul osos sau muscular, în foiţa mezodermică embrionară. Partea din celulele mezenchimului îşi păstrează structura şi morfologia primitivă şi formează o reţea laxă de celule reticulare, alcătuind stroma organelor hematopoetice. Vasele care pătrund în această reţea sînt căptuşite de celule endoteliale. În stroma reticulară, alături de celulele de tip reticulo-histiocitar şi provenind din înmulţirea aceluiaşi element de origine, apar celulele sîngelui care vor da leucocite şi eritrocite. Legătura între sistemul reticulo-histiocitar şi sînge durează în tot cursul vieţii individului. Această legătură este embriologică, dar şi funcţională; celulele reticulo-histiocitare împart cu leucocitele funcţia antixenică — de apărare — a organismului contra infecţiilor şi intoxicaţiilor; sistemul reticulo-histiocitar dă în mod permanent sîngelui periferic monocitul, constituie o rezervă celulară pentru producerea celulelor sîngelui şi la nivelul sistemului reticulo-histiocitar este metabolizată şi transformată hemoglobina.

Scanned with OKEN Scanner

Toate celulele sîngelui, eritrocite, leucocite şi trombocite, provin din înmulţirea unui strămoş comun, dintr-o celulă-mamă mezenchimatoasă. Filiaţiunea şi legăturile între diversele serii celulare (eritrocitară, granulocitară, limfocitară, monocitară) au format însă o problemă care a fost mult discutată şi care a împărţit pe hematologi în şcoli

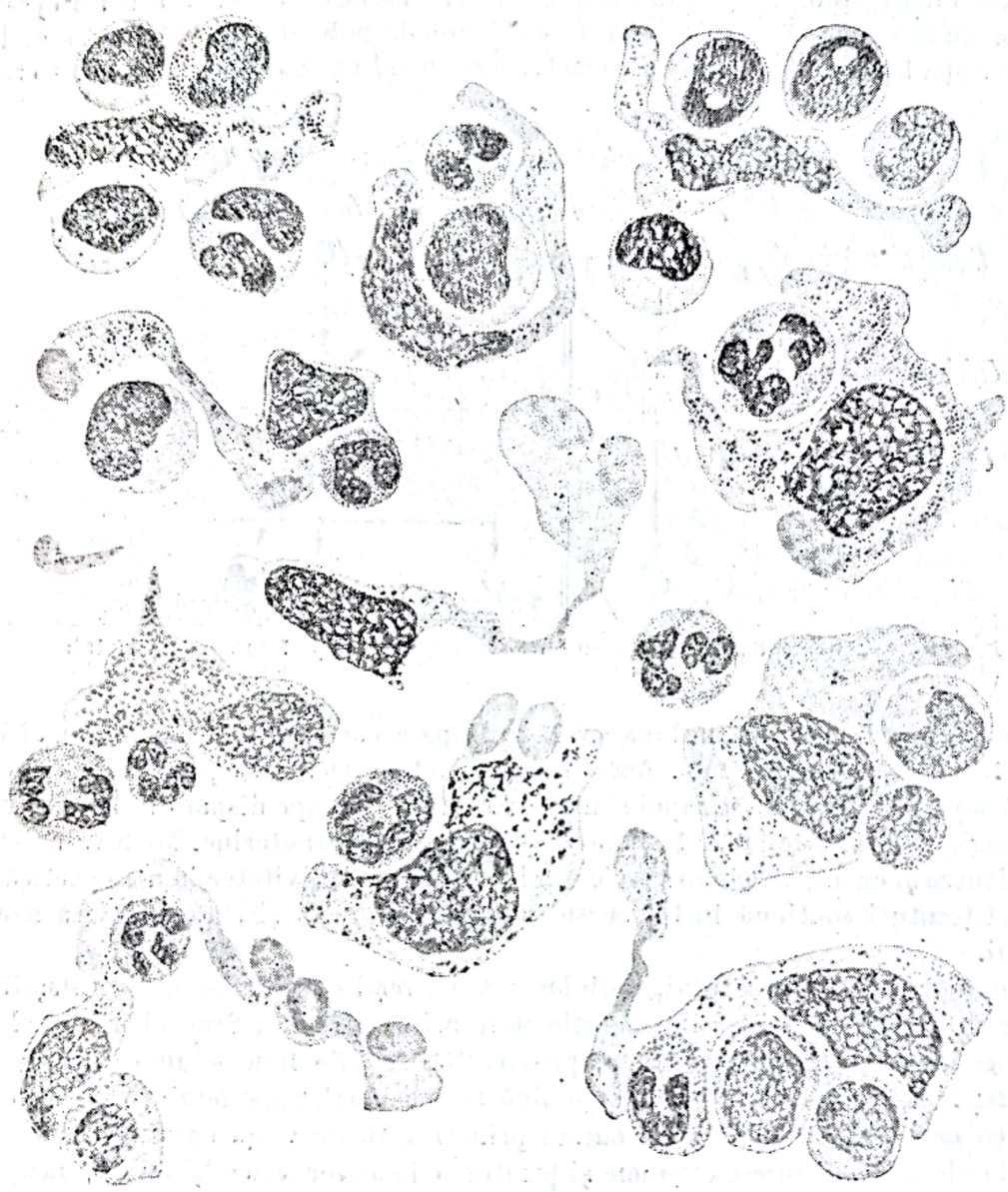


Fig. 17 — Diferite tipuri de celule, denumite de Ferrata „hemohistioblaşti" sau „celule Ferrata" (după Ferrata).

diverse. Concepţia unicistă, primitivă, a lui Virchow, care susţine că celula cea mai tînără ar fi limfocitul, care se poate transforma în mononuclear şi apoi în polinuclear, este astăzi părăsită. Toţi hematologii admit că celulele sîngelui circulant sînt elemente adulte, incapabile de înmulţire şi de diferenţiere şi incapabile de a se transforma unele în altele. Miezul problemei, care a fost multă vreme discutat în şcoala dualistă (Ehrlich, Naegeli, Schriedde, Schulze), de şcoala trialistă (Schilling), sau de cea neounicistă (Pappenheim, Kriukov, Ferrata), este existenţa şi în viaţa postembrionară a unei celule cu potenţialitate evolutivă multiplă, capabilă de a da naştere, după mediul în care se găseşte, celor 5

Scanned with OKEN Scanner

linii celulare cunoscute. Existența acestei celule este admisă de toți cercetătorii în viața embrionară, dar în viața postembrionară, existența unei asemenea celule este admisă numai de unicişti şi negată cu înverşunare de dualişti, trialişti şi polifiletişti, care admitla omul adult existența a 2, 3 sau mai multe celule-mamă, diferite pentru fiecare serie celulară şi care nu se mai pot transforma unele în altele.

Dualismul opune țesutul limfatic celui mieloid, unicismul neagă separarea sistemelor hematopoetice, neounicismul sau unicismul moderat consideră ambele sisteme ca forme de dezvoltare diferite ale aceluiaşi element, în funcție de mediul înconjurător (Alekseev).

Marea majoritate a hematologilor aderă astăzi la teoria unicismului moderat sau neounicismului, susținută de Maksimov, Pappenheim, Kriukov, Ferrata ş.a. Faptele în general admise sînt următoarele (Rohr):

1. Toate celulele sîngelui îşi au, embriologic, originea în mezenchim. Diversele serii celulare (granulocit, limfocit, eritrocit) o dată diferențiate nu se mai pot transforma unele în altele.

2. În viața postembrionară, în condiții fiziologice, elementele celulare ale sîngelui provin din înmulțirea unor celule deja diferențiate (granulocitele polinucleare provin din mielocite, eritrocitele din înmulțirea normoblaştilor).

3. În organele hematopoetice există şi în cursul vieții postembrionare celule nediferențiate, dar care nu participă în condiții fiziologice la formarea elementelor celulare ale sîngelui. Aceste celule foarte tinere nediferențiate, deci cu potențialități evolutive multiple, se pot înmulți numai în condiții patologice, sub impulsul unor stimuli neobişnuiți şi foarte puternici.

Celula nediferențiată, celula de origine a tuturor elementelor sîngelui, este descrisă de Ferrata sub numele de hemohistioblast. Sub acest nume este cunoscută, după descrierile lui Ferrata, o celulă care se întîlneşte în mod obişnuit în măduva oaselor şi care este o celulă mare, cu nucleul rotund, leptocromatic, cu protoplasmă abundentă, colorată în albastru deschis şi în interiorul căreia se disting granulații azurofile şi uneori vacuole. După Ferrata, această celulă s-ar transforma în hemocitoblast, care ar produce mieloblastul, limfoblastul, proeritroblastul şi megacarioblastul, celule care au fost descrise în capitolele precedente.

Morfologia hemohistioblastului este însă cu totul diferită de a hemocitoblastului şi, după caracterele sale, este probabil că hemohistioblastul este o celulă reticulară diferențiată, cu o activitate fiziologică bine definită şi este mai probabil că adevărata celulă de origine a tuturor elementelor sîngelui este o celulă mai mică, de aspectul limfocitului, cu protoplasma intens bazofilă şi negranulată, cu nucleul bogat în cromatină, care a fost denumită de Pappenheim şi Kriukov limfoidocit.

MECANISMELE DE REGLARE A HEMATOPOEZEI

În paragrafele anterioare a fost descrisă, pe scurt, structura organelor hematopoetice şi filiațiunea celulelor sîngelui. Producția zilnică de celule a organelor hematopoetice poate varia în limite foarte mari. Este ştiut că producția zilnică de globule roşii la omul adult este, în stare fiziologică, de aproximativ $2{,}25 \times 10^{11}$ eritrocite, dar că în stare patologică (anemii hemolitice, hemoragii acute) producția globulelor roşii poate fi de 8 ori mai mare. Aceeaşi elasticitate funcțională o au organele hematopoetice şi în ce priveşte leucopoeza, după cum se poate constata cu uşurință, în infecțiile acute cu germeni piogeni, unde leucocitoza atinge cu uşurință, în cîteva ceasuri, cifre de 3—4 ori mai mari decît ale numărului fiziologic de leucocite.

Scanned with OKEN Scanner

Factorii care influenţează hematopoeza şi care contribuie la menţinerea echilibrului fiziologic sînt multipli. Menţinerea în limite normale a echilibrului fiziologic al hematopoezei este reglată de un mecanism complex, avînd 2 componente importante, dintre care una, cu acţiune difuză şi lentă, este componenta umorală, şi alta diferenţiată, cu acţiune rapidă, care domină pe cea dintîi, este componenta nervoasă. Componenta umorală a mecanismului de reglare este subordonantă componentei nervoase. Acest mecanism de reglare a hematopoezei este influenţat şi mobilizat de schimbări diverse ale mediului extern şi intern şi caută să adapteze hematopoeza nevoilor întregului organism.

Factorii principali care influenţează hematopoeza sînt:

1. **Nevoile funcţionale** ale organismului, care prin intermediul mecanismului de reglare neuro-hormonal măresc sau reduc intensitatea hematopoezei.

Eritropoeza este mărită de scăderea concentraţiei în oxigen a sîngelui circulant sau de diminuarea cantităţii de sînge circulant, ca şi de introducerea în organism a produselor de dezintegrare a hematiilor.

a) *Acţiunea scăderii concentraţiei în oxigen a sîngelui* este constatată în clinică la aşa-numiţii „cardiaci negri", bolnavi cu *malformaţii congenitale ale inimii*, care permit amestecul sîngelui venos cu cel arterial sau la *bolnavii cu scleroză pulmonară întinsă*, care împiedică saturarea cu oxigen a sîngelui. Aceste boli se însoţesc de o policitemie secundară, datorită unei produceri mărite de hematii în urma stimulilor plecaţi de la periferia lipsită de oxigen. La oamenii normali sau la animalele de laborator respiraţia în atmosferă cu o tensiune redusă în oxigen se însoţeşte de creşterea rapidă a reticulocitelor, urmată de creşterea eritrocitelor. Este binecunoscut faptul că la locuitorii din munţi cu o înălţime depăşind 2 000 de metri, se constată o cifră crescută de globule roşii şi astfel se explică, în parte, şi efectul binefăcător al curei de altitudine în anumite anemii.

b) *Hemoragiile acute* la om sau animale sînt urmate de o creştere a reticulocitelor în sînge, expresia unei liberări crescute de celule tinere din măduvă şi a unei producţii mărite de hematii. Stimulul care stă la baza activităţii crescute a măduvei oaselor este excitarea interoceptorilor vasculari în urma depleţiunii bruşte a sistemului circulator. Experienţe făcute pe cîini au dovedit că reinjectarea imediată după sîngerare a sîngelui scos este urmată de criza reticulocitară. Întrucît diminuarea aportului de oxigen nu are timp să acţioneze în aceste împrejurări, probabil că factorul activ este starea de tensiune a pereţilor vasculari.

c) *Concentraţia crescută a produselor de dezintegrare a eritrocitelor*, realizată experimental prin injecţii parenterale de hemoglobină, bilirubină, stromă globulară, porfirine, este urmată de mărirea producţiei globulelor roşii la nivelul măduvei. Acest fapt corespunde unei legi fiziologice generale, după care produsele de dezintegrare ale unui ţesut grăbesc refacerea aceluiaşi ţesut (Verzár) şi îşi găseşte aplicarea practică în acţiunea excitantă asupra hematopoezei pe care o are heterohemoterapia.

d) *Agenţi fizici*, ca razele ultraviolete, produc de asemenea creşteri ale reticulocitozei şi globulelor roşii.

Leucopoeza. Cercetările de laborator demonstrează că printre factorii care influenţează în primul rînd leucopoeza sînt cei microbieni. Bacteriile sau produsele de dezintegrare bacteriană, introduse pe cale parenterală în organism, determină modificări ale leucopoezei, care se reflectă în numărul leucocitelor circulante şi în formula leucocitară. Efectul bacteriilor asupra leucopoezei depinde de specia microbiană, de cantitatea de germeni care pătrund în organism, de capacitatea de reacţie a organelor hematopoetice. Germenii piogeni, în special cocii gram-pozitivi şi produsele lor de dezintegrare determină cele mai puternice reacţii leucocitare, prin excitarea centrilor mezencefalici, care la rîndul lor excită măduva oaselor. După injectarea intravenoasă a unei cantităţi oarecare de bacterii omorîte prin căldură, se

Scanned with OKEN Scanner

produce o primă fază scurtă de leucopenie cu limfocitoză, datorită fixării și consumului exagerat de polinucleare, care are loc la periferie în capilare. Urmează faza de leucocitoză polinucleară datorită hiperfuncției leucopoetice a măduvei oaselor; după dispariția acestei faze se produce o creștere relativă a monocitelor și, în urmă, a limfocitelor. Unii germeni microbieni produc toxine, care deprimă prin acțiunea lor directă activitatea medulară (bacilul tific); infecțiile datorite acestor germeni sînt însoțite de leucopenie.

Intensitatea leucocitozei după injecția parenterală de corpi microbieni depinde și de doza de germeni injectată, ca și de capacitatea de reacție a organismului. Este cunoscută leucopenia care însoțește stările septice foarte grave sau infecțiile apărute la bătrîni cu putere de apărare diminuată.

Produșii rezultați din dezintegrarea leucocitelor măresc leucopoeza și au fost folosiți în terapie sub forma de nucleotizi. Abcesele de fixație produc de asemenea excitarea măduvei hematogene prin produșii de dezintegrare leucocitară.

Tulburările echilibrului acido-bazic modifică leucopoeza: stările de acidoză se însoțesc de leucocitoză neutrofilă și eozinofilie, în timp ce stările de alcaloză produc leucopenie, limfocitoză și eozinopenie. Infecțiile cu anumiți germeni microbieni (tusea convulsivă) și în general infecțiile cu virus produc o creștere relativă sau absolută a limfocitelor și monocitelor. Creșterea eozinofilelor apare în urma pătrunderii în organism a unor proteine heterogene și caracterizează stările de imunitate incompletă cu tulburări alergice. Este cunoscută eozinofilia care însoțește astmul, urticariile sau infestările cu viermi.

2. **Hormonii.** Un echilibru endocrin normal este necesar bunei funcționări a organelor hematopoetice. Mecanismul de acțiune a diverselor glande cu secreție internă asupra aparatului hematopoetic este diferit și în parte necunoscut.

a) *Glanda tiroidă* are o acțiune excitantă asupra hematopoezei. Este cunoscută anemia și leucopenia cu limfocitoză care însoțește insuficiența tiroidiană. Existența unei insuficiențe tiroidiene relative constituie o cauză importantă de rezistență la tratament a cazurilor de anemie pernicioasă sau anemie feriprivă, tratate corect cu extract de ficat sau fier. Adaosul de extract tiroidian la acești bolnavi face să apară răspunsul terapeutic.

Administrarea de hormon tiroidian la animalele de laborator este urmată de o creștere a reticulocitelor și a globulelor albe.

b) *Glanda medulosuprarenală.* Administrarea de adrenalină este urmată de o creștere a globulelor albe și roșii în sîngele circulant. Determinări făcute în artera și vena tibială la animale arată că adrenalina influențează eliberarea elementelor mature din măduva oaselor (citodiabaza) și mai puțin procesele de înmulțire și maturare celulară.

c) *Hipofiza, corticosuprarenala, gonadele și pancreasul* au o acțiune mai puțin bine definită. Rezultatele cercetărilor experimentale arată că aceste glande au în general o acțiune tonică excitatoare, însă puțin intensă: insuficiența sau hiperfuncția glandelor de mai sus nu determină modificări hematologice importante.

d) *Splina* are o acțiune inhibitoare asupra măduvei hematopoetice. Sînt cunoscute leucopeniile, anemiile și trombopeniile care însoțesc hipertrofia splinei. În aceste împrejurări se vorbește de hipersplenism. Caracterul hiperplazic al măduvei oaselor la acești bolnavi indică că este inhibată în special eliberarea elementelor celulare din măduvă, adică citodiabaza. Există dovezi, care nu sînt însă admise de toți cercetătorii, că acțiunea splinei asupra măduvei oaselor s-ar exercita pe cale hormonală. Acțiunea favorabilă a splenectomiei, practicată la bolnavii cu hipersplenism, poate să fie datorită, pe de o parte, diminuării activității citolitice a sistemului reticulo-histiocitar splenic și pe de altă parte, diminuării producției de autoanticorpi, care sînt frecvent întîlniți în asemenea sindrome.

3. **Vitaminele** sînt, ca și hormonii, factori activanți (Danielopolu), necesari unei bune funcționări a organelor hematopoetice. Vitamina C produce experimental o creștere a

Scanned with OKEN Scanner

leucocitelor, vitaminele A și B_2 grăbesc dispariția leucopeniilor provocate de razele roentgen. Prin mecanisme diverse, avitaminozele, în special avitaminoza grupului B și avitaminoza C, se însoțesc de anemii. Este cunoscut rolul important pe care acidul folic și vitamina B_{12} îl au în maturarea eritrocitelor. Carența organismului în aceste 2 vitamine este urmată de anemii caracteristice de tip megaloblastic.

4. **Sistemul nervos** joacă un rol extrem de important în reglarea și coordonarea hematopoezei. Măduva hematopoetică și țesutul limfatic sînt larg răspîndite în organism, fiind integrate morfologic în diverse formațiuni anatomice foarte îndepărtate. Totuși, atît măduva hematopoetică, cît și țesutul limfatic se comportă, din punct de vedere funcțional ca organe bine definite și răspund identic, în diverse regiuni ale corpului, la același stimul, demonstrînd existența unei perfecte coordonări, care este în parte umorală și în parte nervoasă.

Examenele histologice arată că măduva oaselor este străbătută de o bogată rețea de fibre nervoase mielinice și amielinice, care pătrund în os o dată cu vasele. Aceste fibre alcătuiesc o rețea fină de-a lungul sinusurilor medulare, din care fac parte, atît fibre eferente, cît și fibre aferente, interoceptoare.

Datele experimentale și observațiile anatomo-clinice demonstrează că legătura între măduva hematogenă și sistemul nervos sînt aceleași ca pentru toate viscerele.

În mezencefal se găsesc centri nervoși, a căror excitare produce modificări de număr ale leucocitelor și eritrocitelor din sîngele periferic. Acești centri sînt legați, prin căi nervoase și neuro-umorale, de măduva hematogenă și sînt influențați de formațiunile nervoase supraiacente. Existența centrilor situați în jurul ventriculului al III-lea, capabili de a influența hematopoeza, a fost bănuită în urma observațiilor clinice, în care tulburări de tip diencefalic, ca obezitate, diabet insipid, narcolepsie, erau asociate cu modificări ale echilibrului sanguin, ca poliglobulie și leucocitoză. Asemenea sindrome au fost observate și în cursul tumorilor regiunii infundibulo-tuberiene sau în parkinsonismul postencefalitic (Radovici și Eskenasy). Observații făcute pe bolnavi supuși ventriculografiei cu aer (Hoff, Alpern) au demonstrat, de asemenea, că introducerea de aer în canalul rahidian este urmată de o creștere rapidă și trecătoare a leucocitelor și reticulocitelor în sîngele periferic. Cercetări experimentale pe animale au confirmat aceste observații clinice. Înțeparea regiunii diencefalice a nucleului putamenului produce modificări ale leucocitozei și reticulocitozei (Hess). Funcția centrilor mezencefalici poate fi modificată și prin diatermie sau roentgenterapie (M. Petrescu) care, aplicate transcranian, sînt urmate de modificări ale echilibrului hematic. Celulele nervoase din mezencefal influențează măduva hematogenă, atît pe cale nervoasă directă, împrumutînd drumul căilor centrifuge simpatice și parasimpatice, cît și pe cale umorală, influențînd starea funcțională a glandelor endocrine și determinînd apariția în umori a unor substanțe (hematopoetice), care influențează hematopoeza și care sînt produse de ficat și splină. Căile nervoase care merg către periferie trec prin măduva spinării. S-a dovedit experimental că secționarea măduvei cervicale suprimă leucocitoza, care se produce regulat după injecția intravenoasă de corpi bacterieni, ca și reticulocitoza care apare după sîngerări masive.

Acțiunea sistemului nervos vegetativ asupra hematopoezei a fost multă vreme cercetată, cu rezultate în parte contradictorii. Observații clinice și experimentale făcute de Danielopolu și Brauner au dovedit că acetilcolina produce o creștere a numărului de reticulocite, leucocite și trombocite. Vlasovski, Istamanova au obținut experimental, creșterea numărului de leucocite și eritrocite prin excitarea ganglionilor simpatici și scăderea numărului leucocitelor cu creșterea eozinofilelor după excitarea vagului. Danielopolu a demonstrat pe cale experimentală, folosind mediatorii chimici, că simpaticul produce leucocitoză cu neutrofilie și eozinofilie și parasimpaticul, leucopenie, limfocitoză, monocitoză și eozinofilie.

Scanned with OKEN Scanner

Legătura umorală dintre sistemul nervos central și organele hematopoetice a fost evidențiată de Beer, în experiențe, în care a folosit la iepuri legătura parabiotică. Parabioza (anastomoza cavității peritoneale) asigură un larg schimb umoral între animalele de experiență, în lipsa unei legături nervoase. Excitarea regiunii diencefalice a unuia dintre iepuri este urmată de leucocitoză și reticulocitoză, care apar la amîndouă animalele. Răspunsul animalului al cărui diencefal a fost excitat este prompt și amplu, pe cînd răspunsul celui de-al doilea animal, legat de primul prin parabioză, este mai tardiv și cu amplitudine mai mică.

Centrii mezencefalici care influențează hematopoeza sînt legați de etajele superioare ale diencefalului și sînt influențați și de scoarța cerebrală. Legătura cu etajele nervoase superioare este demonstrată de posibilitatea stabilirii de conexiuni temporare, care influențează hematopoeza. Metalnikov, la iepuri, în experiențe care au fost repetate de I. Nicolau și O. Antinescu-Dimitriu, a elaborat reflexe condiționate, în domeniul leucopoezei, folosind ca excitant direct injectarea intraperitoneală de suspensii bacteriene sau bulion și ca excitant condiționat, iritarea mecanică a pielii; se produc astfel modificări condiționate ale leucocitozei. Belenki, pe cîini, a demonstrat că leucocitoza postprandială este un fenomen cu caractere de reflex condiționat reglat de sistemul nervos central.

Activitatea țesuturilor hematopoetice și echilibrul celular al sîngelui sînt asigurate, prin urmare, printr-un sistem de echilibrare complex dominat de sistemul nervos central, care este în legătură cu măduva hematopoetică prin căi centrifuge și centripete, și prin mecanisme umorale complexe, în care intervin și glandele cu secreție internă. Acest sistem de reglare asigură comportarea măduvei hematopoetice, răspîndite în diverse regiuni ale corpului, ca un corp omogen, sub acțiunea unui excitant care poate acționa numai într-o regiune limitată a organismului.

EXAMENUL MORFO-FUNCȚIONAL AL SÎNGELUI ȘI ORGANELOR HEMATOPOETICE

GENERALITĂȚI

Mai mult ca pentru alte sisteme și organe, în diagnosticarea bolilor de sînge examenul clinic are nevoie de o completare de laborator.

S-au descris numeroase tehnici în hematologie. În capitolul de față au fost alese unele dintre cele mai importante din punct de vedere practic. Aceste tehnici trebuie cunoscute de fiecare medic care lucrează într-un spital, pentru că, în afară de faptul că are astfel posibilitatea de a diagnostica cu mai multă exactitate o boală de sînge, medicul poate interpreta rezultatele de laborator în legătură cu datele clinice, evitînd erorile la care poate duce aprecierea izolată a unor analize. Evident că nu toate analizele cuprinse în acest capitol trebuie făcute la un bolnav la care se bănuiește o afecțiune de sînge. Sînt însă unele analize simple, cum ar fi numărătoarea de eritrocite, dozarea hemoglobinei, numărătoarea de leucocite și formula leucocitară, care se fac la toți bolnavii. Și în acest caz, însă, dacă hemoglobina este în limite normale, este inutil să se facă și o numărătoare de eritrocite. În general, examenul clinic indică direcția în care trebuie îndreptate investigațiile.

În caz de anemie, după dozarea hemoglobinei, numărătoarea eritrocitelor și calcularea hematocritului se calculează: volumul mediu globular, încărcarea cu hemoglobină a eritrocitului, concentrația medie în hemoglobină, indicii de volum, culoare și saturație, se determină diametrul mediu globular și se calculează suprafața eritrocitului. În felul acesta

Scanned with OKEN Scanner

se precizează cît mai exact forma eritrocitelor, mărimea lor, încărcarea lor cu hemoglobină, putîndu-se diferenţia între ele anemiile.

Dacă se bănuieşte un fenomen de hemoliză, se face o numărătoare a reticulocitelor, se dozează urobilina în scaun, se determină culoarea urinii şi se determină rezistenţa osmotică a eritrocitelor. Puncţia sternală este uneori hotărîtoare în stabilirea felului unei anemii: pernicioasă, hemolitică, aplastică sau în cursul evoluţiei unei leucemii.

Dacă se bănuieşte o tulburare în coagulabilitatea sîngelui se determină: timpul de sîngerare, timpul de coagulare, retracţia cheagului, timpul de coagulare plasmatică, timpul de protrombină, cifra de heparină, consumul protrombinei, se numără trombocitele, eventual se practică o puncţie sternală pentru megacariogramă. Cifra de heparină şi timpul de protrombină sînt indicate şi în urmărirea tratamentului cu heparină şi dicumarol.

Numărătoarea leucocitelor, formula leucocitară şi viteza de sedimentare sînt importante în diagnosticul şi în urmărirea unor boli infecţioase.

În cazuri în care, clinic, diagnosticul înclină spre o leucemie, hemograma, leucograma, puncţia medulară, uneori puncţia ganglionară sau splenică sînt elemente importante pentru precizarea diagnosticului.

Volumul sanguin şi proteinele plasmatice trebuie determinate ori de cîte ori se bănuieşte o tulburare a masei sanguine.

TEHNICA RECOLTĂRII SÎNGELUI

Pentru recoltarea unei cantităţi mici de sînge se înţeapă cu un ac pulpa degetului (la sugar călcîiul). Regiunea nu trebuie să fie edematiată sau cianotică. Locul ales se şterge cu alcool, apoi se usucă. După puncţionare sîngele trebuie să vină spontan. Primele picături nu se recoltează. Acele pentru puncţie trebuie fierte 20 de minute în apă sau trecute prin flacără, pentru a se evita, transmiterea virusului hepatitei epidemice prin înţepare.

Cantităţile mai mari de sînge se prelevă prin puncţia venoasă. Seringa şi acul, sterilizate, trebuie să fie uscate sau spălate cu soluţie cloruro-sodică izotonică, pentru a evita producerea hemolizei. Este recomandabil ca frotiurile, numărătorile de hematii şi leucocite să se efectueze în primele 3 ore de la recoltare şi trombocitele să fie numărate în cursul primei ore, deoarece altfel se produc modificări de formă ale elementelor. Înainte de a se face unele examene, sîngele recoltat trebuie bine agitat, pentru a-l omogeniza. Pentru o serie de analize (timp de coagulare, retracţia cheagului, examene sero-chimice), sîngele se prelevă fără nici o precauţie în plus. Pentru numărătoarea de leucocite, eritrocite, trombocite, reticulocite, dozarea hemoglobinei, viteza de sedimentare, hematocrit, teste de fragilitate eritrocitară, sîngele trebuie recoltat cu anticoagulante, heparină, oxalat de amoniu, citrat de sodiu etc.

Heparina nu modifică mărimea elementelor figurate. Se face o diluţie de heparină în soluţie cloruro-sodică izotonică, aşa fel ca pe fiecare ml de soluţie să fie 7,5 mg heparină. Cantităţi de 1 ml din această diluţie sînt puse într-o serie de tuburi şi lăsate să se evapore la termostat. După evaporare rămîne o peliculă fină de heparină, care se amestecă rapid cu sîngele adăugat. Această cantitate de heparină împiedică coagularea a 5 ml sînge.

Un amestec de oxalat de amoniu şi potasiu în proporţie de 3/2 nu modifică mărimea eritrocitelor şi împiedică coagularea sîngelui. Pentru 5 ml sînge se utilizează un amestec de 6 mg oxalat de amoniu + 4 mg oxalat de potasiu (se dizolvă 1,2 g oxalat de amoniu şi 0,8 g oxalat de potasiu la 100 ml apă distilată neutră; se adaugă 1 ml dintr-o soluţie de 40% de formalină; într-o serie de tuburi se pune 0,5 ml din amestec şi se lasă să se evapore la termostat).

Scanned with OKEN Scanner

VOLUMUL SAU MASA SANGUINĂ

Volumul sanguin total este suma volumului plasmatic și a celui globular. Primul se determină prin măsurători directe. Pentru a afla volumul total, cunoscînd numai volumul plasmatic, trebuie aflat raportul volum globular/volum total, adică hematocritul.

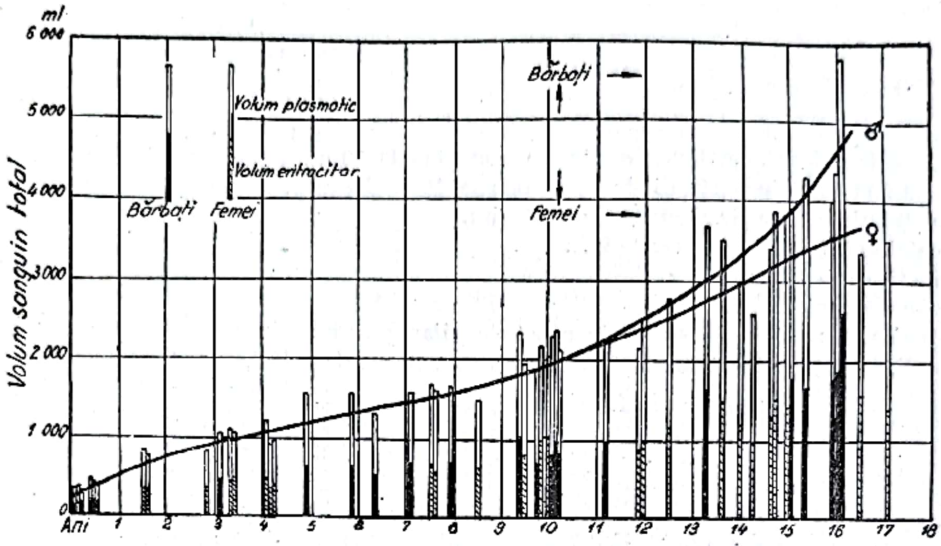


Fig. 18 — Variațiile volumului sanguin, după vîrstă și sex (după Heilmeyer).

MĂSURAREA DIRECTĂ A VOLUMULUI PLASMATIC

Metoda cu albastru Evans. *T e h n i c a.* Individul este nemîncat de 12 ore (pentru a nu obține o plasmă lipemică) și în repaus la pat. Se pregătește o seringă calibrată cu o cantitate de 5 ml soluție colorantă preparată extemporaneu sau gata preparată dinainte, în apă distilată, cu o concentrație exactă de 0,5 g colorant la 100 ml apă distilată; se injectează 5 ml, foarte exact. Se punctionează vena fără stază; după puncție se așteaptă aproximativ 1 min., apoi se prelevă 10—15 ml sînge pe heparină. Se adaptează seringa cu colorant și se injectează rapid colorantul; după injecție se barbotează de cîteva ori sînge, pentru a spăla tot colorantul din seringă; se notează exact momentul terminării. După 10 min. (după 15 min. în caz de insuficiență cardiacă) se prelevă al doilea eșantion de sînge, în aceleași condiții, de la brațul opus. Eșantioanele de sînge sînt centrifugate 15 min. la 5 000 de turații și plasma este decantată. Se face hematocritul fiecărui eșantion de sînge.

Colorimetria. La fotometru se utilizează filtru roșu (624 milimicroni). Se folosește o cuvă de 0,5 cm grosime. Inițial, cuva este umplută cu plasma recoltată înainte de injecția colorantului și fotometrul este reglat la zero. Plasma este înlocuită cu plasma colorată și se citește extincția plasmei colorate.

Etalonajul. Se face cu o soluție de colorant în plasmă, utilizîndu-se plasmă umană proaspăt recoltată pe heparină. Într-un balon cotat de 50 ml se pune 1 ml din soluția 0,5 % de colorant și se umple cu plasmă pînă la semn. Se obține astfel o diluție 1/50. Se iau 0,2 ml din această diluție și se amestecă cu 1,8 ml plasmă, obținîndu-se o diluție 1/500. Se citește extincția acestei diluții de colorant în cuva opusă, la fotometru fiind plasma cu care s-au făcut diluțiile.

$$\textit{Calculul.}\ \text{Vol. plasmatic (ml)} = \frac{D_1 \times 500 \times \text{vol. injectat}}{D_2}$$

D_1 reprezintă densitatea standard (extincția diluției 1/500). Volumul injectat reprezintă ml de albastru Evans injectat intravenos, 500 reprezintă diluția colorantului, D_2 reprezintă extincția obținută la fotometru cu eșantionul de plasmă a bolnavului.

$$\text{Volumul total} = \frac{\text{Vol. plasmatic} \times 100}{100 - (\text{hematocrit} \times 0{,}96)}$$

Scanned with OKEN Scanner

Rezultate normale. Volumul plasmatic este între 45 şi 48 ml/kilocorp, la un bărbat adult. La femeie valorile sînt cu 1—2 ml/kilocorp mai mici. Volumul sanguin total este în medie de 76 ml/kilocorp la bărbatul adult şi 66 ml/kilocorp la femeia adultă, corespunzînd cu 1/12 din greutatea corpului la un bărbat şi 1/15 din greutatea corpului la o femeie.

HEMATOCRITUL

Hematocritul reprezintă raportul dintre masa de hematii şi volumul plasmatic. Cifrele se dau la 100 ml de sînge.

I. **Material.** Sînge incoagulabil recoltat după tehnica dată (p. 46).

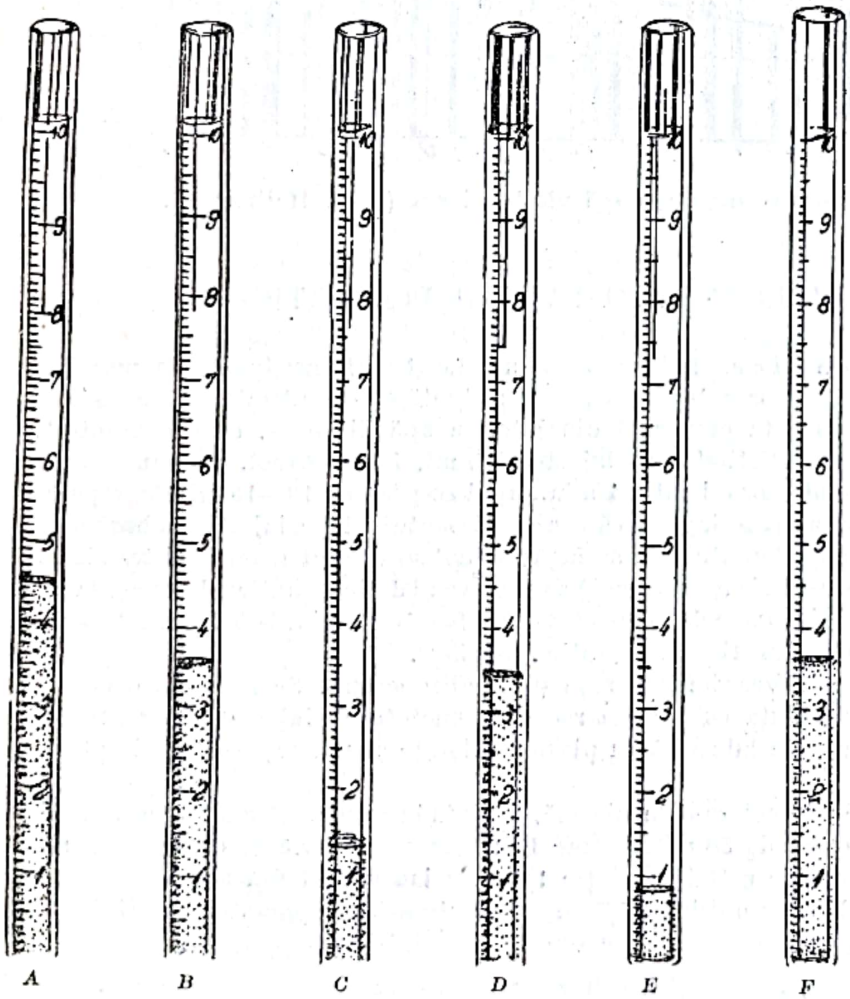
— Tub original de hematocrit gradat în mm pînă la 10 ml sau orice tub de sedimentare Westergren, care a fost tăiat în porţiuni de aproximativ 10 ml lipite la flacără la un capăt, cu precauţia ca diametrul tubului să nu fie modificat prin lipire.

— Centrifugă (5 000 de turaţii/min.).

— Pipetă capilară.

— Pompă de vid.

II. **Metodă.** Sîngele este aspirat în pipeta capilară; se introduce pipeta pînă la baza hematocritului şi apoi, trăgînd-o încet în afară, lăsăm sîngele să umple tubul, avînd grijă să nu rămînă bule de aer în tub. Tubul se umple pînă la gradaţia zero dacă se întrebuinţează un tub original sau pînă la buza tubului, cînd se foloseşte un tub confecţionat dintr-o pipetă. Se pune tubul la centrifugă, lăsîndu-se 30 min. la o viteză de 3 000 de turaţii.



A — sînge normal, *B* — anemie simplă postinfecţioasă, *C* — anemie cronică posthemoragică, *D* — leucemie cronică mieloidă, *E* — anemie pernicioasă, *F* — hepatită infecţioasă cu anemie moderată.

Fig. 19 — Aspectul hematocritului în diferite afecţiuni.

III. **Citirea.** Cînd se întrebuinţează tubul original, hematocritul la % reprezintă numărul de mm ai coloanei de hematii. În al doilea caz, cu ajutorul unei rigle, se măsoară în mm înălţimea coloanei de hematii şi înălţimea tubului pînă la care am pus sînge, apoi, printr-o regulă de trei simplă, se află raportul dintre cele 2 înălţimi. De exemplu, se pune sînge în tub pînă la 93 mm, hematiile formează după centrifugare o coloană de 38 mm. Dacă la 93 mm corespund 38 mm, atunci la 100 mm vor corespunde $38 \times 100/93 = 40{,}8$ mm. Această cifră dă hematocritul la 100 ml sînge. Citirea coloanei de hematii centrifugate se face la partea superioară a liniei negre, care separă coloana de eritrocite de stratul cenuşiu albicios reprezentat de leucocite.

IV. **Corecţia hematocritului venos.** Între hematiile centrifugate rămîne o cantitate de aproximativ 5% plasmă. Hematocritul venos este mai mare decît cel capilar sau arterial. Hematocritul real (sau somatic) este egal cu hematocritul venos, înmulţit cu un factor de corecţie $K = 0{,}864$. Dacă pentru cercetările clinice uzuale aplicarea acestui corectiv nu este indispensabilă, ea capătă importanţă în determinarea masei sanguine.

Scanned with OKEN Scanner

V. **Valori normale.** Hematocritul, în mod normal, este de 45% la bărbat și 42% la femeie. Stratul cenușiu albicios de leucocite variază între 0,5 și 1 mm grosime, fiecare 0,1 mm corespunzînd la aproximativ 1 000 leucocite/mm³ (pînă la 12 000 leucocite există o corelație strînsă între aceste 2 cifre). Uneori (eritremii, leucemii cronice mieloide), la partea superioară a acestui disc se distinge un altul, de culoare gălbuie, format din trombocite. Separarea în toate aceste straturi este favorizată de o perioadă de sedimentare înaintea centrifugării.

VI. **Interpretarea rezultatelor.** Coloana de eritrocite dă aceleași informații ca și numărătoarea de eritrocite și dozarea hemoglobinei cu un factor de eroare mai mic ($0{,}59 \pm 0{,}092\%$). Un rezultat normal face inutile examenele adiționale; dacă rezultatul este anormal, se trece la numărătoarea de eritrocite, dozarea de hemoglobină, aflarea volumului globular și încărcării cu hemoglobină. Oarecare date brute se pot obține și din aprecierea stratului de leucocite (leucocitoze sau leucopenii). Aprecierea culorii sau opacității plasmei dă unele indicații prețioase (aspect galben pune în evidență un icter latent, aspect lăptos în lipemii, aspect tulbure în unele mieloame, în special cînd hematocritul este ținut la rece). În toate cazurile de scădere a hematocritului trebuie ținut seamă dacă nu există o hemodiluție. Hematocritul permite calcularea volumului mediu al eritrocitului.

Hematocritul este crescut în pletora eritrocitară și în plasmoragii. Hematocritul este scăzut în anemii și în hidremie. Hematocritul este normal în prima fază din hemoragiile acute.

VARIAȚIILE SIMULTANE ȘI DISOCIATE ALE HEMATOCRITULUI ȘI VOLUMULUI SANGUIN

1. *Variații simultane ale hematocritului și volumului sanguin* (indivizi în echilibru circulator). Hipervolemia cu hematocrit crescut se găsește în poliglobuliile primitive sau secundare și hipovolemia cu hematocrit scăzut în anemiile cronice.

2. *Variații disociate ale hematocritului și volumului sanguin* (dezechilibru circulator), volum sanguin crescut cu hematocrit normal sau scăzut (creșterea volumului se face prin creșterea volumului plasmatic) se găsesc în caz de retenție de apă la cardiaci și nefritici. Volum scăzut cu hematocrit normal (volumul scăzînd prin scăderea volumului plasmatic și volumului globular): se găsește în hemoragiile acute înainte de a apărea hemodiluția și în denutrițiile cronice. În acest ultim caz volumul raportat la greutatea teoretică a individului scade și raportat la greutatea lui reală, crește. Volum scăzut cu hematocrit crescut (volumul sanguin scade, scăzînd volumul plasmatic) se întîlnește în perioada acută a plasmoragiilor (șocuri, arsuri) și în cursul deshidratărilor prin pierderi de sare.

DOZAREA PROTEINELOR PLASMATICE

Metoda cu sulfat de cupru sau metoda van Slyke. Cu ajutorul ei se poate determina cantitatea totală de proteine din ser sau plasmă, cantitatea de hemoglobină din sînge sau cantitatea de proteine din diferite exsudate sau transsudate, cu condiția ca proteinele să nu fie sub 1 g%. Principiul metodei constă în a echilibra greutatea specifică a unei picături din lichidul de cercetat într-unul din tuburile cu soluții de diferite concentrații de sulfat de cupru. În condiție de echilibru, greutatea specifică a lichidului de cercetat este egală cu greutatea specifică a soluției de sulfat de cupru. În cazul serului sanguin, această greutate este dată de cantitatea de proteine pe care o conține. Cunoscînd densitatea serului, cantitatea de proteine conținute în ser poate fi aflată din nomograma din figura 20.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II

Tabel pentru determinarea seriilor de diluţii de SO_4Cu cu greutate specifică între *1010—1070* din soluţia-mamă cu greutatea specifică de *1100* (se indică cîţi ml din soluţia-mamă sînt necesari pentru ficeare diluţie; se adaugă pînă la *100* ml apă distilată)

Greutate specifică	mililitri	greutate specifică	mililitri	greutate specifică	mililitri
1008	7,33	1031	30,00	1054	53,00
1009	8,32	1032	31,00	1055	54,00
1010	9,31	1033	32,00	1056	55,00
1011	10,30	1034	33,00	1057	56,00
1012	11,29	1035	34,00	1058	57,00
1013	12,28	1036	35,00	1059	58,00
1014	13,27	1037	36,00	1060	59,00
1015	14,26	1038	37,00	1061	60,00
1016	15,25	1039	38,00	1062	61,00
1017	16,24	1040	39,00	1063	62,00
1018	17,23	1041	40,00	1064	63,00
1019	18,22	1042	41,00	1065	64,00
1020	19,21	1043	42,00	1066	65,00
1021	20,20	1044	43,00	1067	66,00
1022	21,19	1045	44,00	1068	67,00
1023	22,17	1046	45,00	1069	68,10
1024	23,15	1047	46,00	1070	69,10
1025	24,14	1048	47,00	1071	70,20
1026	25,12	1049	48,00	1072	71,20
1027	26,10	1050	49,00	1073	72,20
1028	27,08	1051	50,00	1074	73,30
1029	28,06	1052	51,00	1075	74,30
1030	29,04	1053	52,00		

Tabelul III

Tabel pentru prepararea soluţiei-mame cu greutate specifică de *1100* dintr-o soluţie saturată de sulfat de cupru (se indică cîţi ml din soluţia saturată, ţinînd seamă de temperatura de saturaţie, trebuie diluaţi cu apă distilată pînă la un volum final de *1000* ml)

C°	mililitri	C°	mililitri	C°	mililitri
10,0	578	20,0	488	30,0	425
10,5	573	20,5	484	30,5	423
11,0	568	21,0	480	31,0	420
11,5	563	21,5	477	31,5	417
12,0	558	22,0	473	32,0	414
12,5	553	22,5	469	32,5	412
13,0	548	23,0	466	33,0	409
13,5	543	23,5	463	33,5	406
14,0	539	24,0	460	34,0	403
14,5	534	24,5	456	34,5	401
15,0	529	25,0	453	35,0	398
15,5	525	25,5	450	35,5	395
16,0	521	26,0	447	36,0	392
16,5	516	26,5	445	36,5	390
17,0	512	27,0	442	37,0	387
17,5	508	27,5	439	37,5	384
18,0	504	28,0	436	38,0	381
18,5	500	28,5	434	38,5	379
19,0	496	29,0	431	39,0	376
19,5	492	29,5	428	39,5	373
				40,0	370

Scanned with OKEN Scanner

Materiale. — 25 de sticluțe cu soluție de sulfat de cupru cu greutăți specifice de la 1010 la 1035 pentru determinarea proteinelor plasmatice. Dacă se determină și hemoglobina, sînt necesare încă 35 de sticluțe, cu aceeași soluție, cu densități de la 1 035 la 1 070.

— Pipete cu orificiul foarte mic. Aceasta se poate obține lăsînd să curgă parafină încălzită printr-o pipetă capilară.

Pentru prepararea soluțiilor de sulfat de cupru se pornește de la soluția-mamă de sulfat de cupru cu densitatea de 1 100, din care, prin diluare cu apă distilată, potrivit tabelelor II—III, se obțin soluții de densitățile voite.

Pentru prepararea soluției-mame cu greutatea specifică de 1 100 se utilizează o soluție saturată de sulfat de cupru cristalizat din care, ținînd seamă de temperatura de saturație, se obține o soluție-mamă cu greutatea specifică 1 100.

Metoda.. Cu pipeta ținută vertical și la 1—2 cm de suprafața soluției din sticluțe, se lasă să cadă o picătură cît mai mică de ser (plasmă sau sînge total). Imediat ce a pătruns în sulfatul de cupru, la suprafața picăturii se formează o peliculă de albuminat de cupru și picătura ia o culoare albicioasă. Dacă greutatea ei specifică este mai mică decît a soluției, după un moment de cădere picătura se urcă spre suprafața lichidului. Dacă greutatea picăturii este mai mare decît a soluției, picătura cade la fundul sticluței. În caz cînd cele 2 greutăți își fac echilibrul pentru un timp scurt, picătura se oprește între 2 ape și apoi cade la fund. Se notează densitatea acestei ultime sticluțe. După un șir de utilizări, soluțiile de sulfat de cupru se diluează. De aici, indicația de a utiliza picături cît mai mici. La 100 ml de soluție se pot face 60—80 de determinări.

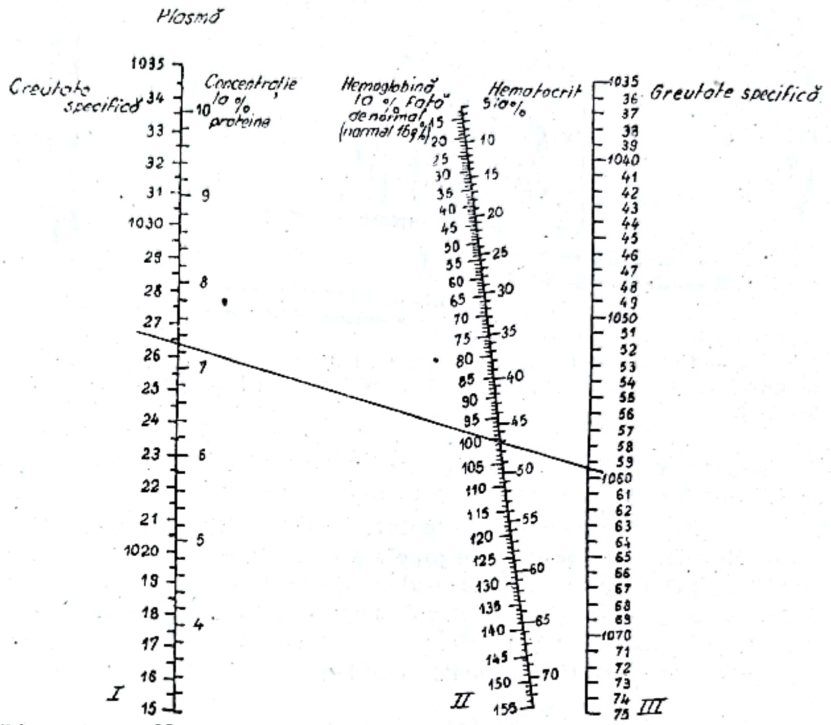


Fig. 20 — Nomogramă pentru determinarea hemoglobinemiei și proteinemiei. Conținutul plasmei în proteine se citește pe scara I. Punctele unde linia care unește scara I cu scara a III-a întretaie scara a II-a arată valoarea hemoglobinei și hematocritului. Dacă sîngele este recoltat pe oxalați, se scade din greutatea specifică 0,0004 pentru fiecare 1 mg oxalat conținut în 1 ml sînge (după Philips și van Slyke).

Valori normale. Cantitatea normală de proteine din ser sau plasmă variază între 7 și 8 g%, iar hemoglobina între 14 și 16 g%.

Variații patologice ale cantității de proteine, se produc, fie datorită unei tulburări în hidremie, fie în hiper- sau hipoproteinemii adevărate. Pentru aprecierea riguroasă a unei stări de hiper- sau hipoproteinemie trebuie ținut seama de volumul sanguin, proteinele fiind unul din factorii care îl condiționează. Se întîlnesc stări de hipoproteinemie în: boli cașectizante, subnutriție prin aport exogen insuficient sau datorită unor tulburări în funcționarea tractului digestiv, neoplazii, ciroze hepatice. Creșteri în cantitatea de proteine există în mielom.

NUMĂRĂTOAREA ERITROCITELOR ȘI LEUCOCITELOR

Material. Camera de numărat; au fost imaginate un număr mare de celule (Thoma, Bürker, Türk, Bürker-Türk, Neubauer); fiecare din ele prezintă 1—2 arii de numărat, acoperite de o lamelă perfect plană, mai groasă decît cele obișnuite, între lamelă și planșeul ariei de numărat rămînînd un spațiu

Scanned with OKEN Scanner

de 0,1 mm în înălţime. Suprafaţa de numărat este împărţită în pătrăţele, a căror suprafaţă este însemnată pe fiecare tip de celulă.

— Pipete speciale în care se recoltează sîngele pentru numărătoarea leucocitelor şi eritrocitelor. Pipeta pentru eritrocite are 3 gradaţii: 0,5—1 şi 101; cea pentru albe 0,5—1 şi 11, indicînd raportul dintre sînge şi lichidul diluant.

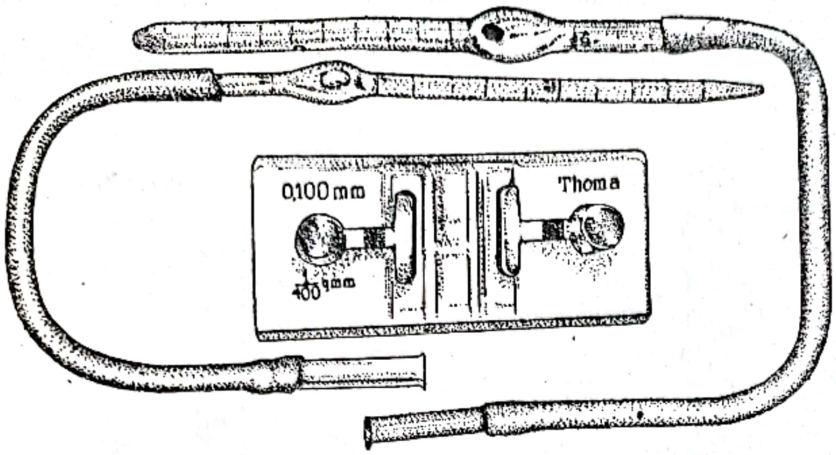


Fig. 21 — Celulă de numărat (Thoma). Pipeta de deasupra serveşte la numărarea hematiilor, cea de dedesubt pentru leucocite (Fleischhacker).

— Lichidul diluant.

Pentru eritrocite se utilizează:

a) soluţie cloruro-sodică izotonică 9/1 000;

b) soluţie Hayem (clorură mercurică 0,5 g, sulfat de sodiu 5 g, clorură de sodiu 1 g, apă distilată 200 ml).

Pentru leucocite se utilizează, soluţie Türk (acid acetic 0,5—1,5 ml, violet de genţiana 1/100, 1,5 ml, apă distilată 150 ml). Soluţia lizează eritrocitele şi colorează uşor în violet nucleii leucocitelor.

— Microscop cu obiectiv 3 şi 40.

— Ac pentru puncţionat degetul; se poate utiliza şi sînge luat pe anticoagulant.

Metoda. Se trage sînge în pipetă pînă la diviziunea 0,5; se şterge sîngele de pe suprafaţa exterioară a pipetei şi se trage diluentul în pipeta de eritrocite pînă la semnul 101; în cea de albe, pînă la 11. Se obţine o diluţie respectiv de 1/200 şi 1/20 a sîngelui de cercetat. Se agită pipeta de cîteva ori, ţinînd-o între index şi police. Se aşază lamela camerei de numărat; se observă apariţia iradiaţiilor în culorile curcubeului la locurile unde lamela aderă de lamă. Pentru a fixa lamela, unele celule au

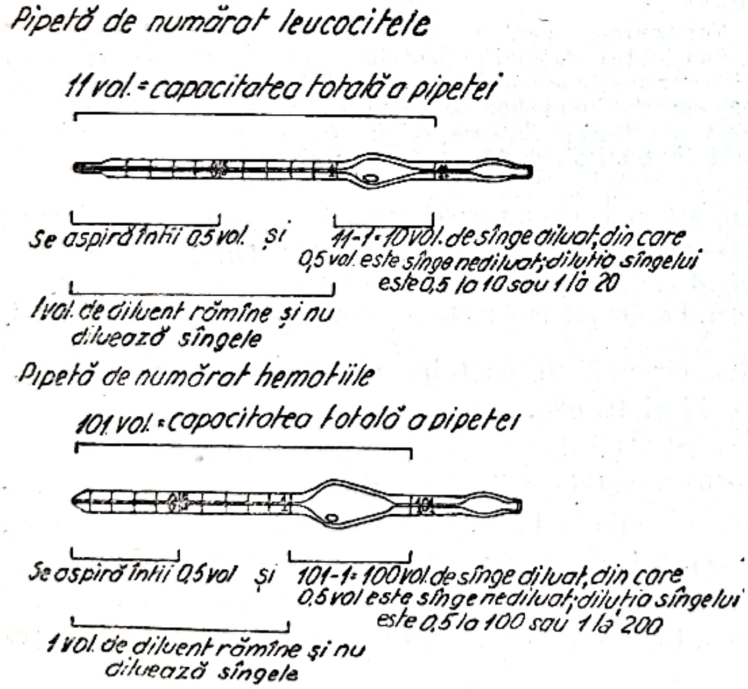
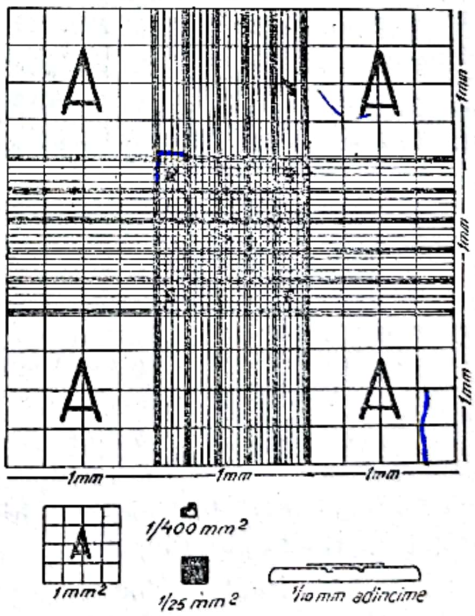


Fig. 22 — Explicarea diluării sîngelui în pipeta pentru numărătoarea hematiilor şi leucocitelor (Grandwohl).



A — Pătrat pentru numărătoarea leucocitelor. *R* — grup de pătrate pentru numărătoarea hematiilor.

Fig. 23 — Dimensiunile unei celule de numărat (Grandwohl).

cavaleri. Se agită pipeta cîteva minute, se îndepărtează primele 2—3 picături de sînge. Se lasă să se formeze o picătură mică la orificiul pipetei; se apropie pipeta de deschiderea dintre lamă şi lamelă; lichidul umple camera prin capilaritate, se lasă fluidul să stea cîteva minute înainte de a începe

Scanned with OKEN Scanner

numărătoarea. Se așază celula la microscop, lăsînd condensatorul în jos, și se mișcă viza micrometrică pînă se văd cu claritate liniile celulei de numărat și elementele sîngelui. Se numără cu obiectivul 40 pentru eritrocite și cu 3 pentru leucocite.

Numărătoarea eritrocitelor (celula Bürker-Türk) se face în partea centrală a ariei de numărat; pătratele mici în care se numără au o suprafață de 1/40 mm², și sînt aranjate în grupe de 16 pătrățele, separate prin linii duble. Se numără 5 astfel de pătrate mari; se aleg pătratele din colțurile ariei și unul la mijloc. Variațiile în numărul de celule pe un pătrat mare nu trebuie să fie peste 10. Se numără toate celulele care se găsesc în interiorul fiecărui pătrat mic, plus celulele care se găsesc pe linia care mărginește pătrățelul la stînga și deasupra; nu se numără celulele care se găsesc pe linia din dreapta și de jos.

Calculul: fiecare pătrățel mic are latura de 1/20 mm; înălțimea camerei este de 0,1 mm, diluția 1/200, numărul de pătrate numărat 80. Numărul de eritrocite pe mm³ se calculează din formula: $1/20 \times 1/20 \times 1/10 \times 1/200 \times 80 = 1/10\,000$.

Numărul de celule găsit pe 80 de pătrățele se înmulțește cu 10 000. Dacă se întrebuințează un alt tip de celulă de numărat sau o altă diluție a sîngelui, formula se schimbă, potrivit noilor date.

Leucocitele se numără în pătratele mari din colțurile ariei de numărat. Fiecare din aceste pătrate are o suprafață de 1 mm² și este împărțit în 16 pătrate mai mici. Se numără leucocitele din 4 pătrate mari. Variațiile în numărul de celule pe pătrat nu trebuie să fie peste 10.

Latura pătratului este 1mm, înălțimea celulei 0,1 mm, diluția sîngelui 1/20; factorul cu care trebuie să înmulțim numărul de lecucocite găsit în 4 pătrate mari este: $1 \times 1 \times 1/10 \times 1/20 \times 4 = 1/50$ pentru a obține numărul de leucocite pe mm³ de sînge.

Cifre normale. Eritrocite pe mm³, la bărbat 5 milioane ± 10%, la femeie, 4,5 milioane ± 10%. Se admit variații de 200 000 între 2 numărători făcute cu același sînge. Sub aceste cifre se vorbește de anemie, peste aceste cifre, de poliglobulie.

Leucocite pe mm³ între 5 000 și 8 000, cu variații de 200 de elemente între 2 numărători făcute pe același sînge.

Variații fiziologice. Leucocite în număr crescut, 10 000—30 000, se întîlnesc la nou-născut; spre sfîrșitul primului an și în al doilea an de viață cifrele tind să se normalizeze. La un același individ, numărul de leucocite variază în cursul aceleiași zile și de la zi la zi; influența digestiei asupra leucocitozei este controversată. Activitatea fizică, psihică, emoțiile, durerea, căldura, soarele, altitudinile mari, sarcina cresc numărul de leucocite. Numărul de eritrocite este crescut la nou-născut (între 4 500 000 și 7 500 000); din ziua a doua de viață numărul scade și se normalizează în cîteva săptămîni. La bătrîni numărul eritrocitelor scade sub normal.

Numărul de eritrocite este crescut la persoane care trăiesc la altitudini mari; variază cu activitatea musculară, cu emoțiile, cu sezonul (numărul de hematii este ceva mai mare vara), cu modificările balanței hidrice (hemodiluția scade, iar hemoconcentrația crește numărul de hematii pe mm³ de sînge). Variațiile diurne fiziologice merg pînă la 10%.

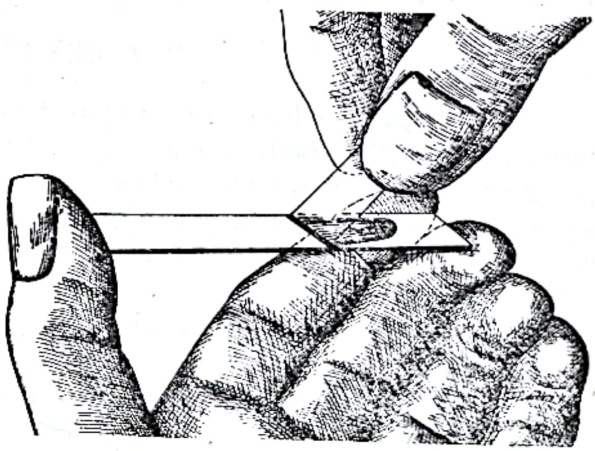


Fig. 24 — Metodă corectă pentru a întinde frotiul (Grandwohl) (după Schilling).

FROTIURILE DE SÎNGE

Material. Lame șlefuite, alcool, flacără, ac pentru puncția degetului.

Metoda. Lamele sînt curățate cu apă, apoi degresate în alcool și uscate prin ștergere sau degresate prin trecere pe deasupra unei flăcări. Lama curățită se apucă numai de margini.

Se atinge suprafața unei lame, aproape de unul din capete, de o picătură de sînge; se așază lama pe o suprafață solidă plană. Se așază capătul unei lame șlefuite de-a latul suprafeței primei lame

Scanned with OKEN Scanner

înaintea picăturii de sînge şi la un unghi de 30°. Se trage lama şlefuită înapoi, pînă vine în contact cu picătura de sînge; se ţine un moment pe loc, pînă cînd sîngele se întinde pe întreaga lăţime a lamei; se împinge lama şlefuită înainte cu o mişcare continuă.

După o altă tehnică, se aşază o lamă pe o suprafaţă netedă. Cu capătul unei lame şlefuite se ia o picătură de sînge, se aşază muchia lamei şlefuite cu picătura pe prima lamă aproape de una din extremităţi, aşa fel încît sîngele să se întindă de-a latul lamei şi să fie cuprins în unghiul ascuţit dintre cele 2 lame. Se împinge cu o mişcare uniformă lama şlefuită înainte. Frotiurile întinse se usucă la aer. Se notează numele bolnavului cu creionul, pe partea mai groasă a frotiului. Un frotiu bun este subţire, cu celulele uniform distribuite, mai puţin lat ca lama (să aibă margine) şi acoperă o jumătate pînă la 2 treimi din lungimea lamei.

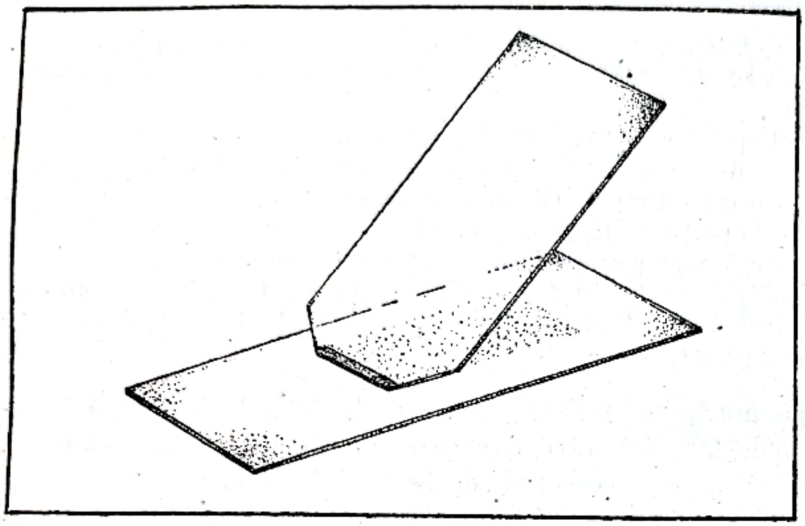


Fig. 25 — Tehnica întinderii frotiurilor. Se obţin frotiuri subţiri şi cu margine, utilizînd o picătură mică de sînge şi o lamă de întins, şlefuită şi tăiată la colţuri.

Colorarea frotiurilor necesită următoarele materiale:

1. soluţie May-Grünwald sau alcool metilic;
2. soluţie Giemsa;
3. apă distilată neutră (se fierbe apa distilată înainte cu cîteva minute de întrebuinţare);
4. pipetă capilară;
5. cilindru gradat;
6. suport pentru colorare;
7. ceas.

Se aşază frotiurile pe suportul plasat orizontal; cu ajutorul unei pipete se acoperă cu soluţia May-Grünwald, care fixează frotiul şi colorează granulaţiile protoplasmatice, în special ale eozinofilelor. Colorantul se lasă pe lamă 3*min.*; se adaugă pe fiecare lamă aceeaşi cantitate de apă distilată neutră, se lasă încă 1*min.*, se îndepărtează colorantul, se spală lama la robinet. În lipsa soluţiei May-Grünwald, se poate utiliza alcoolul metilic, cu care se acoperă lamele 15—20*min*.

Se prepară diluţia din soluţie Giemsa originală, punînd la fiecare ml de apă distilată neutră 1,5 picături de colorant. De fiecare lamă trebuie aproximativ 2 ml de soluţie diluată. Colorantul se lasă pe lamă 20—25*min.*, se spală lamele la robinet, se usucă şi se privesc la microscop.

DOZAREA HEMOGLOBINEI

Majoritatea metodelor întrebuinţate în scopuri practice sînt colorimetrice. Aparatul imaginat de Sahli foloseşte ca etalon o soluţie de hematină clorhidrică, soluţie care poate fi păstrată mult timp şi nu se modifică la lumină. Etalonul se face utilizînd un sînge normal cu 5 000 000 de hematii pe mm³, sînge care corespunde unei încărcări de 16 g hemoglobină la 100 ml sînge. În hemometrul Sahli această cifră este egală cu 100 unităţi hemometrice. În alte tipuri de aparate, etalonul s-a înlocuit cu sticle colorate.

Material. 1. Pipetă pentru hemoglobină de 20 mm³;
2. hemometru Sahli;
3. acid clorhidric normal /10;
4. baghetă de sticlă;
5. apă distilată.

Metoda Sahli. Cu o pipetă pentru hemoglobină bine uscată, se aspiră sînge pînă la semnul de pe tubul capilar. Se şterge pipeta de sîngele care eventual se găseşte pe suprafaţa exterioară sau la capătul pipetei. Se trece sîngele din pipetă în eprubeta aparatului Sahli, eprubetă în care în prealabil se pune acid clorhidric pînă la diviziunea 10. Se barbotează de cîteva ori sîngele în tubul cu acid pentru a curăţa pipeta cît mai bine. Se agită eprubeta. Transformarea hemoglobinei în hematină se face treptat şi lent, aşa că este important timpul care se scurge pînă la citirea hemoglobinei. În

Scanned with OKEN Scanner

aproximativ 3*min.*, circa 93% din hemoglobină este transformată în hematină și dacă se citește valoarea hemoglobinei la acest interval eroarea medie este cea mai mică (±8%).

Citirea se face adăugînd apă distilată în tubul cu hemoglobină, picătură cu picătură și agitînd bine după fiecare picătură, pentru a se omogeniza soluția, pînă cînd, comparativ, culoarea etalonului este aceeași cu culoarea eprubetei. Se observă în dreptul cărei diviziuni de pe eprubetă este baza meniscului lichidului și se notează cifra. Pe unele eprubete sînt notate 2 serii de cifre: unele reprezintă gramele de hemoglobină la 100 ml sînge, altele unitățile de hemoglobină la %.

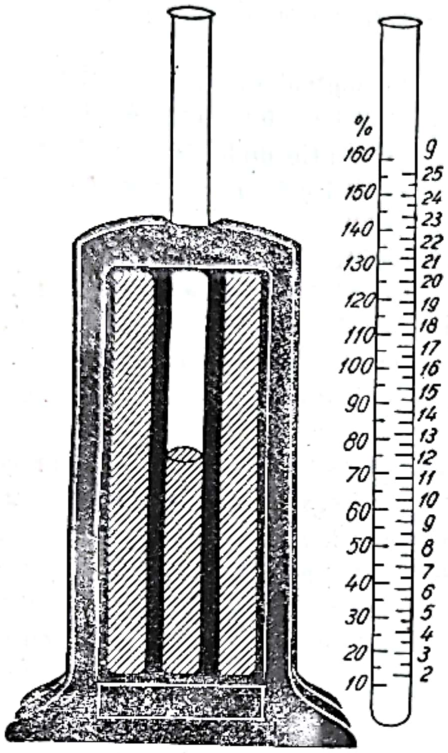


Fig. 26 — Hemoglobinometru și tubul său gradat. Tubul are 2 scări (unități procentuale și grame de hemoglobină la 100 ml sînge, 100% corespunde la 16 g la 100 ml).

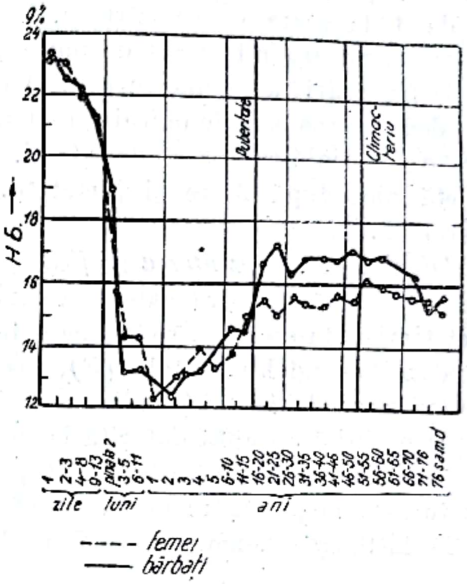


Fig. 27 — Valorile medii ale conținutului în hemoglobină al sîngelui la diferite vîrste, la femei și bărbați (după Heilmeyer).

Cantitățile normale la bărbatul adult sînt 15 g% și la femeie 14 g% ml sînge.

Dozarea hemoglobinei la fotometrul Pulfrich necesită următorul material:

1. amoniac soluție 0,4%;
2. hidrosulfit de sodiu ($Na_2S_2O_4$) în substanță;
3. pipetă capilară de 25 mm³;
4. pipetă de 2 475 mm³.

Se aspiră cu pipeta capilară pentru hemoglobină sînge pînă la semnul de 25 mm³. Conținutul pipetei este exprimat într-o eprubetă care conține 2 475 mm³ amoniac. Se adaugă cîteva cristale de hidrosulfit de sodiu și se agită bine, se umple cu soluție o cuvă de 5 mm grosime și se măsoară extincția la fotometru cu filtrul *S* 57 (filtrul nr. 9). Cuva de compensație este umplută cu apă distilată.

Calculul. Grosimea cuvei este $S = 5$ mm; E = cifra extincției.

Cantitatea de hemoglobină este $= E \times 33$ g. Rezultatul se exprimă la 100 ml de sînge.

Cunoscînd extincția, se poate folosi o nomogramă pentru a afla hemoglobina în grame la 100 ml sînge.

Variații fiziologice. Hemoglobina crește la altitudine mare; cifre mari se întîlnesc la nou-născuți, dar scad în primul an și apoi, progresiv, cresc, ajungînd, la 15 ani, la cifre normale.

Variații patologice. Valori crescute se întîlnesc în intoxicațiile cronice cu oxid de carbon, în insuficiențe cardiace cronice, emfizem pulmonar, stări de deshidratare. Hemoglobina scade în anemii, hemoragii acute, unele verminoze intestinale, leucemii, neoplazii, boli infecțioase, ciroze hepatice.

Scanned with OKEN Scanner

METODE FIZICO-CHIMICE PENTRU INVESTIGAREA HEMOGLOBINELOR ANORMALE

Se utilizează eritrocite spălate, lizate într-un volum egal de apă distilată şi centrifugate.

Măsurarea cantitativă a ritmului denaturării hemoglobinei prin alcali necesită următorul material: soluţie normală de hidrat de sodiu şi un fotometru Pulfrich.

Se pun într-o cuvă de 1 cm grosime, 4,8 ml de soluţie de hemoglobină; se observă la filtru roşu (640 milimicroni). Absorbţia luminii roşii este minimă şi dă valori mai mici de 1 la scara colorimetrului.

Se adaugă 0,2 ml hidrat de sodiu şi se agită rapid.

Se fac citiri la fotometru din 10 în 10 secunde, pînă reacţia este completă. La un adult, denaturarea este de obicei completă în mai puţin de 100 sec. La un nou-născut, după o creştere iniţială rapidă a densităţii, urmează o creştere înceată care poate să nu fie completă nici după 2 ore şi jumătate. Reacţiile comparative trebuie făcute la aceeaşi temperatură.

Calculul şi reprezentarea grafică: dacă creşterea densităţii, datorită denaturării, este marcată pe o axă de coordonate cu valori în relaţii semilogaritmice, pe cealaltă axă fiind marcat timpul în secunde, se obţine o linie dreaptă cu sînge normal de adult (sînge care nu conţine hemoglobină fetală *(F)*, aşa că $t/2$ de reacţie poate fi uşor dedus). Cu sînge conţinînd hemoglobină *F* (alcalirezistentă) se obţine o curbă care poate fi descompusă în 2 părţi: o curbă abruptă datorită hemoglobinei normale adulte, urmată de o curbă lină cu o scădere progresivă foarte înceată, datorită hemoglobinei *F*. Prin extrapolare înapoi se poate calcula procentul de hemoglobină *F*.

Se întîlneşte hemoglobina *F* în boala Cooley, drepanocitoză, sînge fetal.

DETERMINAREA CONSTANTELOR ŞI INDICILOR ERITROCITARI

După determinarea cantităţii de hemoglobină, a hematocritului şi numărătoarea eritrocitelor, se pot calcula, ţinînd seamă de aceste 3 date, o serie de coeficienţi valoroşi în aprecierea tabloului sanguin.

Volumul mediu al eritrocitului exprimat în μ^3 se află împărţind hematocritul exprimat la 100 ml sînge prin numărul de hematii exprimate în milioane pe mm^3. În mod normal, este de $87 \pm 5\ \mu^3$. Valori crescute se întîlnesc în anemia pernicioasă, valori scăzute în icterul hemolitic congenital.

Cantitatea medie de hemoglobină a eritrocitului, exprimată în micromicrograme (γγ), se obţine împărţind hemoglobina în grame la 1 000 ml sînge cu numărul de hematii exprimat în milioane pe mm^3. În mod normal, este de 29 ± 2 micromicrograme (γγ). Valori mai mari întîlnim în anemia pernicioasă, valori scăzute în anemia feriprivă.

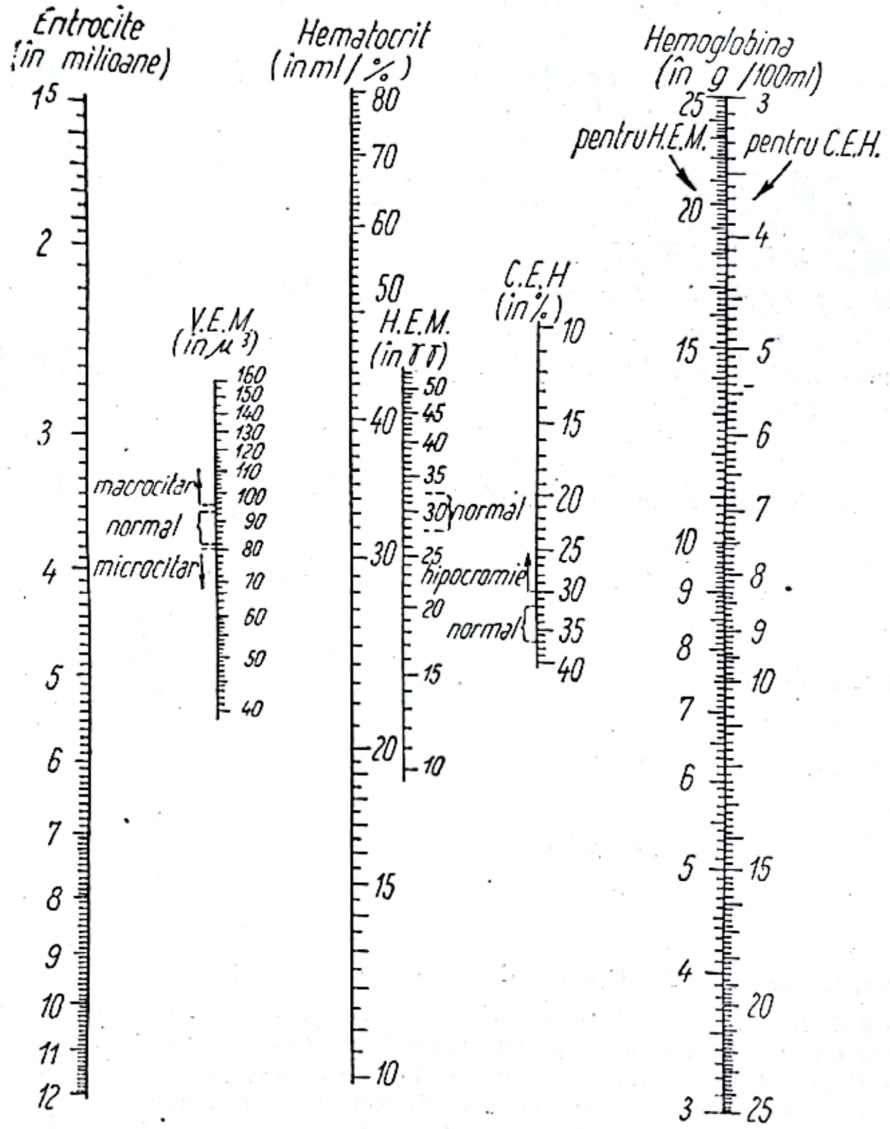
Concentraţia medie în hemoglobină pe unitatea de volum de celule se calculează împărţind numărul de grame de hemoglobină la 100 ml sînge prin hematocrit. Valoarea normală este de $34 \pm 2\%$, cifră care indică saturaţia maximă în hemoglobină a eritrocitelor. Cifre scăzute se întîlnesc în anemiile feriprive şi indică o sărăcire reală în hemoglobină a eritrocitului.

Raportînd hemoglobina, eritrocitele şi hematocritul la valorile normale standard de hemoglobină, eritrocite şi hematocrit, prin calcule se obţin 3 indici. Valoarea acestor indici la un sînge normal este egală cu unitatea. Variaţiile lor în plus sau minus (în afară de indicele de saturaţie, care nu poate fi supraunitar) oglindesc aspecte patologice

Scanned with OKEN Scanner

ale singelui; spre deosebire de primii 3 coeficienți, indicii au un grad de neprecizie, datorită faptului că valorile se raportează la o cifră normală ideală.

a) *Indicele de volum* (volumul mediu al eritrocitului raportat la volumul normal) se calculează în felul următor:



V.E.M. = volum eritrocitar mediu
H.E.M = hemoglobina eritrocitară medie
C.E.H = concentrația eritrocitului în hemoglobină

Fig. 28 — Nomogramă pentru calculul constantelor și indicilor hematiei.

$$I.V. = \frac{\text{Hematocritul găsit}}{\text{Hematocritul normal (45\% la bărbat, 42\% la femeie)}} \Big/ \frac{\text{Numărul de eritrocite găsite (în milioane pe mm}^3\text{)}}{\text{Numărul normal de eritrocite (5 milioane la bărbați, 4,5 milioane la femei) pe mm}^3\text{.}}$$

Valori supraunitare întîlnim în anemia pernicioasă, valori subunitare în anemia feriprivă.

b) *Indicele de culoare* (cantitatea de hemoglobină pe eritrocit raportată la normal) numit și valoarea globulară:

Scanned with OKEN Scanner

$$I.\,C. = \frac{\dfrac{\text{Numărul de g de hemoglobină găsit}}{\text{Numărul normal de g de hemoglobină (15 g la bărbat, 14 g la femeie)}}}{\dfrac{\text{Numărul de eritrocite găsit}}{\text{Numărul normal de eritrocite}}}$$

Valori supraunitare se găsesc în anemiile hipercrome, valori subunitare în anemiile feriprive.

c) *Indicele de saturaţie* (cantitatea de hemoglobină pe unitatea de volum de eritrocite raportată la normal):

$$I.\,Sat. = \frac{\dfrac{\text{Numărul de g de hemoglobină găsit}}{\text{Numărul normal de g de hemoglobină}}}{\dfrac{\text{Hematocritul la \% găsit}}{\text{Hematocritul la \% normal}}}$$

Valorile subunitare arată o încărcare cu hemoglobină insuficientă a hematiilor, ca în anemiile feriprive.

De exemplu, considerînd o femeie cu 2 200 000 de hematii, 9 g% de hemoglobină şi un hematocrit de 27 %:

a) Indicele de culoare se calculează astfel: $\dfrac{\dfrac{9}{14}}{\dfrac{2,2}{4,5}} = \dfrac{9 \times 4,5}{14 \times 2,2} = 1,31$

b) Indicele de volum se calculează astfel: $\dfrac{\dfrac{27}{42}}{\dfrac{2,2}{4,5}} = \dfrac{27 \times 4,5}{42 \times 2,2} = 1,31$

c) Indicele de saturaţie se calculează astfel: $\dfrac{\dfrac{9}{14}}{\dfrac{27}{42}} = \dfrac{9 \times 42}{14 \times 27} = \dfrac{378}{378} = 1$

Diametrul eritrocitului. *Material.* Micrometru ocular şi frotiuri colorate.

Metoda. Micrometrul trebuie etalonat prin proiectarea scării pe diviziunile unei celule de numărat, celulă care are înscrisă mărimea laturii pătrăţelelor care o formează. După standardizare, ocularul, obiectivul şi lungimea tubului trebuie să rămînă aceleaşi. Se măsoară diametrul a 100 de eritrocite. Eritrocitele măsurate se grupează, după diametrul lor, în grupe care variază una de alta cu 0,5 μ şi apoi se trasează o curbă (curba Price şi Jones), folosindu-se 2 axe de coordonate; pe abscisă se notează diametrele eritrocitelor şi pe ordonată procentul de eritrocite care intră în fiecare grupă.

Se vorbeşte de anizocitoză atunci cînd baza curbei este largă sau foarte largă (anemia pernicioasă).

O altă metodă pentru a aprecia diametrul mediu globular este metoda halometriei sau metoda difracţiei.

Diametrul mediu globular este de 7,2 μ. În mod normal există variaţii de la această valoare medie, variaţii care în condiţii patologice pot fi apreciabile. Diametrul crescut se întîlneşte în anemiile pernicioase, ciroza hepatică, anemia Dike-Young. Diametrul scăzut se întîlneşte în anemia feriprivă, icterul hemolitic congenital, eritrocitoză, boala Cooley.

Suprafaţa eritrocitului se poate calcula, cunoscînd diametrul mediu globular şi volumul mediu al unei hematii, după formula:

$$S = \frac{\pi d^2}{2} + \frac{4v}{d} \qquad (\pi = 3,14)$$

Scanned with OKEN Scanner

S = suprafața medie a eritrocitului;
d = diametrul mediu;
v = volumul mediu.

Cifrele normale variază între 120 și 135 μ^2; cifrele mai mari indică o macrocitoză, cifrele mai mici o microcitoză. Iagnov, pentru studii mai fine de laborator, a stabilit un indice împărțind hemoglobina pe hematie cu suprafața medie a unei hematii.

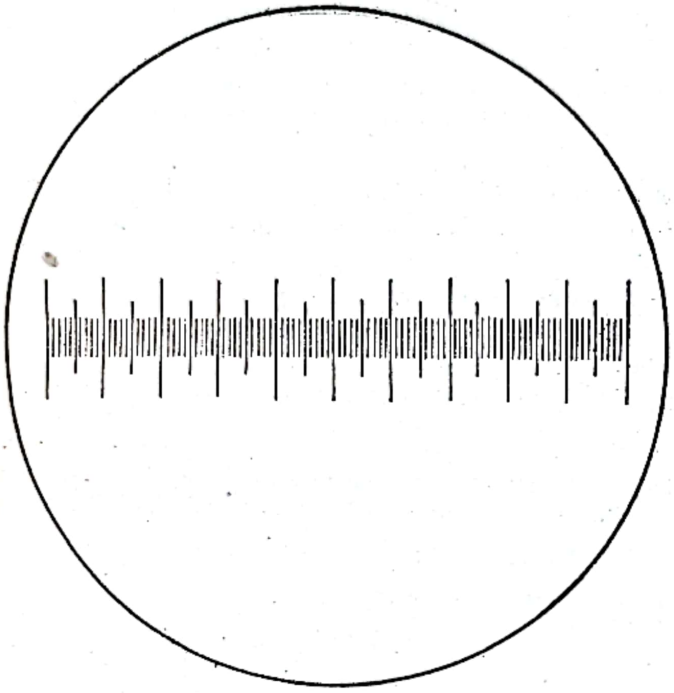


Fig. 29 — Piesă oculară micrometrică utilizată în măsurarea diametrului hematiei.

Coloraţia supravitală pentru reticulocite (Metoda Woller). *Material.* Soluție alcoolică 1% de *brillianteresylblau* (se dizolvă 1 g de colorant într-o sută ml alcool absolut, triturînd colorantul în mojar. Se filtrează după 24 de ore).

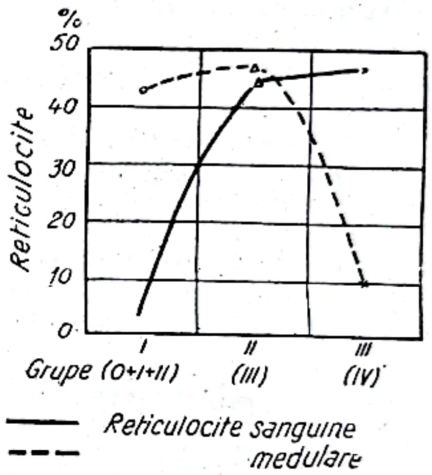


Fig. 30 — Proporția diferitelor forme de reticulocite (după Heilmeyer).

Metoda. Pe lame bine degresate se fac frotiuri de colorant, care pot fi păstrate indefinit. Între 2 lame cu colorant se pun 2—3 picături de sînge proaspăt; se lasă 5 min. și apoi se separă lamele și se fac frotiuri din sînge pe lame curate.

Metoda Heilmeyer. *Material necesar.*

1. Soluție de oxalat de potasiu 1% în soluție cloruro-sodică izotonică;
2. soluție alcoolică de *rilliantcresylb!au* 1%;
3. centrifugă;
4. lame șlefuite;
5. eprubete.

Metoda. Într-un tub de hemoliză se pun 20 de picături din soluția de oxalat de potasiu, peste care se adaugă 5 picături din soluția de *brillianteresylblau* și 5 picături de sînge. Se lasă jumătate de oră, se centrifughează, se decantează lichidul de deasupra și din sediment se întind frotiuri.

Numărătoarea se face limitînd cîmpul vizual al microscopului printr-un diafragm așezat în ocular. Se calculează procentul reticulocitelor pentru 1 000 de eritrocite. Normal, se găsesc 5—20 de reticulocite la 1 000 de eritrocite. După aspectul reticulului, reticulocitele au fost împărțite în 5 categorii.

Interpretare și variații. Numărătoarea reticulocitelor este o metodă prin care se poate aprecia gradul de regenerare a eritrocitelor. Numărul reticulocitelor este *crescut fiziologic*, la naștere, în timpul menstruației și în sarcină. De asemenea, crește în anumite stări patologice, ca anemiile hemolitice, anemia pernicioasă (criza reticulocitară din timpul tratamentului cu vitamina B_{12} sau extrase hepatice),

Scanned with OKEN Scanner

anemia hipocromă tratată cu fier, hemoragiile acute, intoxicaţiile cu plumb, imediat după splenectomie.

Se întîlnesc cifre scăzute de reticulocite în anemiile aplastice, în agranulocitoză, după transfuzii repetate.

DOZAREA UROBILINEI ÎN MATERIILE FECALE

Determinarea cantităţii de urobilină în materiile fecale serveşte ca mijloc de apreciere a intensităţii distrugerii eritrocitelor.

În principiu, constă în a stabili la fotometru intensitatea culorii roşie-violet pe care o dă urobilina, obţinută prin tratarea extractului din materiile fecale cu dimetilamino-benzaldehidă.

Normal, în 24 de ore, se elimină între 40 şi 280 mg (Watson) sau între 11 şi 21 mg la 100 g hemoglobină. Există eliminări crescute în anemiile hemolitice şi în anemia pernicioasă.

TESTAREA FRAGILITĂŢII ERITROCITELOR

Rezistenţa osmotică. *Material:* 1. soluţie de clorură de sodiu 5%;
2. apă distilată;
3. tuburi de hemoliză;
4. pipete.

Metoda. Se aranjează o serie de tuburi de hemoliză şi se numerotează de la 25 la 14. Cu o pipetă se pun în fiecare tub, atîtea picături din soluţia cloruro-sodică izotonică, cît indică cifra de

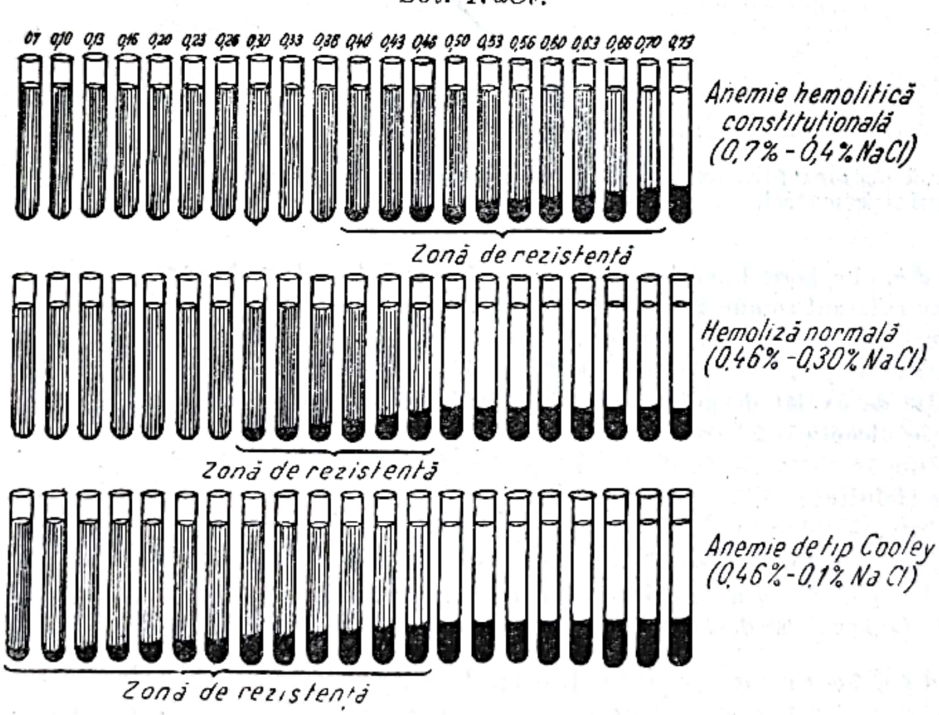


Fig. 31 — Rezistenţa osmotică a eritrocitelor normale şi a celor din icterul hemolitic şi din anemia Cooley (după Heilmeyer).

pe tub. Se ţine pipeta mereu vertical, pentru uniformitatea picăturilor. Cu aceeaşi pipetă se adaugă apă distilată în fiecare tub, atîtea picături ca pînă la sfîrşit fiecare tub să conţină 25 de picături. Se amestecă bine. Prin puncţie venoasă se scoate sînge, se pune cîte o picătură în fiecare tub, se agită, se lasă la temperatura camerei 2 ore. Hemoliza se citeşte după culoarea lichidului supernatant. Se notează tubul în care începe hemoliza şi în care este terminată. Pentru a afla concentraţia în sare a fiecărui tub, se multiplică numărul tubului cu 0,02.

Scanned with OKEN Scanner

Valori normale și variații. Normal, hemoliza începe la 0,42 g% de clorură de sodiu și se termină la 0,34 g%. În icterul hemolitic rezistența este scăzută (0,50—0,46 g%). În talasemie rezistența este crescută.

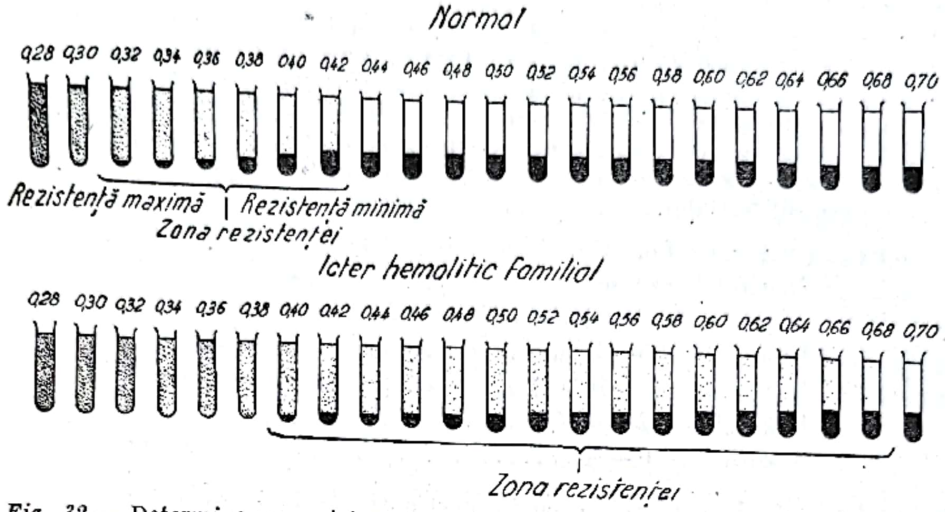


Fig. 32 — Determinarea rezistenței osmotice a hematiilor la un caz normal și la un caz de icter hemolitic (Fleischhacker).

MĂSURAREA VITEZEI DE SEDIMENTARE A ERITROCITELOR

Metoda Westergren. *Material:* 1. Tuburi de sedimentare (pipete de 20 cm lungime, gradate în mm de la 0 la 200);

2. seringă divizată în 1/10 ml;

3. soluție de citrat de sodiu 3,8%.

Metoda. Se recoltează sînge venos în proporție de 1,6 ml la 0,4 ml soluție citrat de sodiu 3,8%. Se trece amestecul într-un tub și se agită. Se pipetează sîngele în tubul de sedimentare, care apoi se fixează vertical, cu ajutorul unor dopuri de cauciuc într-un rastel. Viteza de cădere a eritrocitelor este măsurată prin cantitatea de plasmă care se găsește deasupra păturii de eritrocite după 1/2, 1, 2 ore. Se poate trasa astfel o curbă de sedimentare, trecînd pe abscisă timpul și pe ordonată înălțimea coloanei de plasmă.

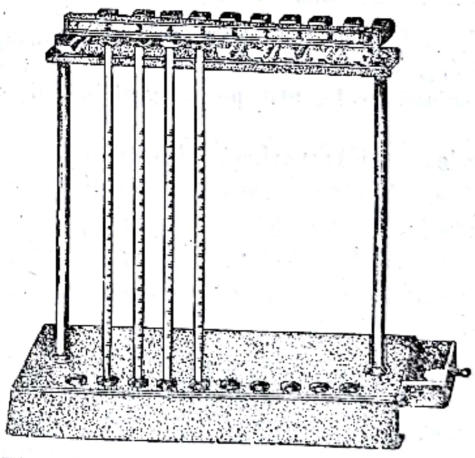


Fig. 33 — Aparat pentru sedimentarea hematiilor, tip Westergren (Grandwohl).

Viteza de sedimentare depinde de:

1. *Hematocrit* (crește cu cît scade hematocritul, între ele fiind o relație matematică logaritmică).

2. *Stările de disproteinemie* (creșterea moleculelor mari proteice).

3. În stări cu totul speciale (*sindrom Waldenström*) depinde foarte mult de temperatura ambiantă.

Valori normale și variații: 5—8 mm/1 oră pentru bărbat și 8—12 mm/1 oră la femeie.

Variații fiziologice: valori crescute în sarcină (în ultimele luni întrec de 5 ori viteza normală), în timpul menstruației; la copii sînt ceva mai mari decît la adult.

Variații patologice: valori crescute în tuberculoza activă, reumatismul poliarticular, bolile infecțioase, inflamații, septicemii, nefroze, mixedem, boli de sînge (anemii mari, granulom malign, panmielopatii, reticuloendotelioze, mielom, leucoze), infarctul cardiac, valori scăzute în hepatita epidemică și stările alergice.

Sînge și tumori maligne

Scanned with OKEN Scanner

FORMULA LEUCOCITARĂ

Material. 1. frotiuri colorate cu Giemsa;
2. microscop cu obiectiv cu imersie.

Metoda. Se alege o porţiune subţire de frotiu, cu celule bine întinse într-un singur plan (de obicei porţiunea terminală a frotiului). Se face o listă cu diferitele tipuri de leucocite care se găsesc în mod obişnuit în sînge şi se înseamnă în grupa respectivă fiecare celulă întîlnită pe frotiu. De obicei se numără 200 de celule albe şi se determină procentajul fiecărui tip de celulă. Se începe examinarea frotiului de la o margine şi se mişcă lama pe o distanţă scurtă înspre interior şi apoi din nou spre margine, celulele mai mari (neutrofilele) fiind mai abundente la margine, iar cele mici, limfocitele, spre centrul frotiului.

Valorile normale. Cifrele relative sînt:

Neutrofile segmentate	50—70% ..	în medie	62%
„ nesegmentate	3— 5% ..	„ „	3,5%
Limfocite	25—35%	„ „	25%
Monocite	5—10%	„ „	6%
Eozinofile	2— 4%	„ „	3%
Bazofile	0— 1%	„ „	0,5%

Cunoscînd numărul de leucocite cu proporţia fiecărui tip de celule, se poate calcula numărul absolut pentru fiecare tip de leucocite: de exemplu, leucocite 8 000 pe mm³, neutrofile 65,5%, deci 5 080/mm³, limfocite 25%, deci 2 000/mm³, monocite 6%, deci 480/mm³, eozinofile 3%, deci 240/mm³ şi bazofile 0,5%, deci 40/mm³.

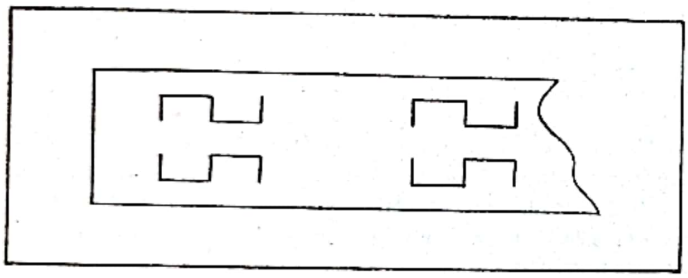


Fig. 34 — Mersul corect al preparatului microscopic prin faţa obiectivului pentru efectuarea formulei leucocitare. Preparatul trebuie examinat în toate regiunile sale, atît pe margini, cît şi în centru.

După gradul de segmentare a nucleilor neutrofilelor, Arneth vorbeşte de o deviere la stînga (predomină elementele tinere cu nucleii puţin segmentaţi) sau la dreapta (predomină elementele adulte, cu nucleii hipersegmentaţi). Schilling împarte neutrofilele care pot apărea în sînge în 4 clase: mielocite, metamielocite, *stabkernige* şi segmentate, vorbind de o deviere regenerativă, cînd drept răspuns la o cerinţă acută (infecţie) apar formele tinere în sînge (meta- şi chiar mielocitele); vorbeşte despre o deviere degenerativă la stînga în caz cînd apar forme tinere în sînge care nu au tendinţa să se maturizeze şi de o deviere la dreapta, cînd predomină neutrofilele segmentate, cu mulţi nuclei (de exemplu în anemia pernicioasă).

În afară de felul celulelor, se notează aspectul protoplasmei (granulaţii toxice, vacuole). Variaţiile leucocitelor în diferite boli sînt descrise în capitolul consacrat patologiei leucopoezei.

Numărătoarea eozinofilelor. *Material.* 1. Celula de numărat (Fuchs-Rosenthal); aria de numărat a celulei are un pătrat cu latura de 4 mm, împărţit în 16 pătrate, fiecare cu o suprafaţă de 1 mm². La rîndul lor, aceste pătrate sînt împărţite fiecare în 16 pătrăţele cu latura de 0,25 mm. Înălţimea camerei este de 0,2 mm. Volumul de lichid aflat pe întreaga arie de numărat este de 3,2 mm³;
2. pipetă pentru albe;
3. soluţie diluantă şi colorantă (după Hinckelmann: 0,5 g eozină galbenă, 0,5 ml formalină concentrată, 0,5 ml fenol 95%, apă distilată 100 ml, se filtrează). Soluţia colorează în negru granulele eozinofilelor, lăsînd celelalte leucocite necolorate.

Metoda. Se procedează ca la numărătoarea leucocitelor.

Calculul. Pentru a afla numărul de eozinofile/1 mm³ sînge, se împarte numărul de elemente de pe întreaga arie la 3,2 şi rezultatul se înmulţeşte cu diluţia sîngelui.

Scanned with OKEN Scanner

Valorile normale sînt între 100 și 250 de leucocite eozinofile/1 mm³. Există variații în cursul zilei, cu scăderi care pot merge pînă la 40%. Digestia nu influențează eozinofilia. ACTH și cortizonul fac să scadă eozinofilia sub 50%.

Variații patologice. Cifre crescute de eozinofile se întîlnesc în: 1) stări alergice (astmul bronșic, urticarie, edem angioneurotic, boala fînului); 2) în boli de piele (pemfigus, dermita herpetiformă); 3) în infestări parazitare (trichinoză, echinococ, mai puțin în parazitismul intestinal); 4) în unele boli infecțioase (scarlatină, holeră, eritemul multiform); 5) în unele boli hematopoetice (leucemia cronică mieloidă, eritremie, boala Hodgkin, anemia pernicioasă); 6) după iradieri cu raze Roentgen și după splenectomie; 7) în periarterita nodoasă și sindromul Löffler; 8) uneori eozinofilia este familială. O creștere pînă la 8—10% nu are de obicei semnificație. Nu există o relație definită între eozinofilia locală (tisulară) și numărul de eozinofile din sînge.

Numărul de eozinofile scade în faza acută a bolilor infecțioase.

Coloratia pentru peroxidaze. Pentru diferențierea leucocitelor se folosește punerea în evidență a unui ferment oxidant în granulocite și monocite, ferment care lipsește în mieloblaști și limfocite. Reacția oxidazelor implică transferul oxigenului din aer, în timp ce metoda de colorație a peroxidazelor depinde de utilizarea apei oxigenate ca sursă de oxigen. În mod obișnuit, ultima metodă este mai des utilizată. Fermentul oxidant din granulocite produce oxidarea și depunerea benzidinei cu ajutorul apei oxigenate. Metoda cea mai întrebuințată este cea imaginată de Sato și Sekiya.

Material. 1. soluția *A*: sulfat de cupru cristalizat soluție 0,5%;
2. soluția *B:* benzidină purisimă 0,2 g
apă oxigenată 3 volume la % 4 picături
apă distilată 200 ml;
3. soluția *C*: soluție safranină 1% în apă distilată sau fucsină carbolică 1/5.

Soluția *B* se prepară în modul următor: se freacă într-un mojar benzidina cu cîteva picături de apă; se adaugă 200 ml apă la temperatura camerei. Se filtrează soluția, se adaugă 4 picături de apă oxigenată; astfel preparată și păstrată la întuneric, soluția durează 1 an. De obicei amestecul soluției *A* cu *B* produce o culoare albastră; dacă amestecul nu-și schimbă culoarea, reactivii nu sînt buni și trebuie schimbați.

Metoda. Pe un frotiu proaspăt de sînge și uscat se lasă timp de 30—60 sec. soluția *A*; după ce soluția *A*, este îndepărtată sau spălată ușor, se aplică pe suprafața lamei soluția *B*, timp de 2 min.; soluția este îndepărtată și se aplică soluția *C* timp de 2 min. (coloratia de contrast), după care frotiul este spălat bine și uscat.

Aspect normal. Cu această metodă citoplasma celulelor mieloide apare colorată în albastru și granulele care conțin fermenți oxidanți se colorează albastru-verde; granulațiile bazofilelor și eozinofilelor apar colorate în albastru intens. Granulele monocitelor apar mici, distinct colorate în albastru, pe fondul mai slab colorat al protoplasmei. Elementele limfoide apar roșii. Eritrocitele și plăcuțele se colorează numai dacă se utilizează fucsina carbolică. Pentru această cercetare este necesar să se utilizeze frotiuri de sînge, proaspăt recoltate, deoarece fermentul oxidant din leucocite dispare repede.

Peroxidazele se mai pot pune în evidență și prin tehnica Graham.

Tehnica Graham. *Material.* 1. soluția *A* (fixatoare), 9 părți alcool 95% + 1 parte soluție proaspăt preparată de formaldehidă 40%;

2. soluția *B*: benzidină purisimă, alcool 40% 10 ml, apă oxigenată 0,02 ml. Se dizolvă cîteva cristale de benzidină, atît cît pot fi luate pe lama unui mic cuțitaș, în soluție de alcool; se adaugă apă oxigenată.

3. soluția *C* (pentru coloratia de contrast), soluția de albastru de metilen.

Metoda. Frotiurile sînt fixate 1—2 min. cu soluția *A*. Se spală frotiul și se acoperă cu soluția *B* timp de 5—10 min. Se spală frotiurile și se acoperă 30 sec. cu soluția *C*. Aspectul frotiului astfel colorat este asemănător frotiului colorat cu prima metodă.

Scanned with OKEN Scanner

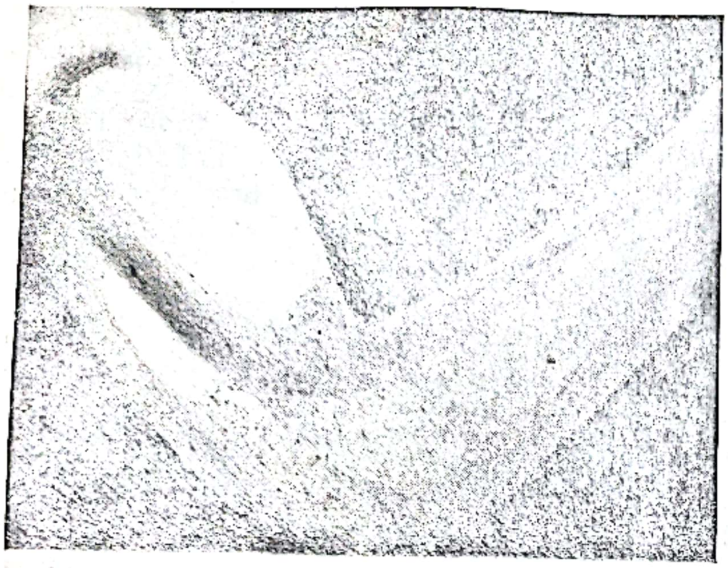


Fig. 35 — Testul garoului. Se văd peteşiile care apar pe braţ sub nivelul constricţiei.

TESTUL DE FRAGILITATE CAPILARĂ

Se numeşte testul Rumpell-Leede-Koncealovski sau testul garoului.

Material. Un aparat de tensiune sau un garou.

Metoda. Se cercetează tegumentele braţului, dacă nu prezintă elemente purpurice; se aplică manşeta aparatului de tensiune pe braţ, se umflă la o presiune puţin mai mare decît cea diastolică şi se păstrează astfel 5 min. După 5 min. se scoate manşeta şi se inspectează din nou braţul. Pentru a face testul mai precis, se trasează cu cerneală pe antebraţ, cam la 4 cm de plica cotului, un cerc cu diametrul de 5 cm, în care se numără peteşiile.

Interpretare. În mod normal apar numai cîteva peteşii, iar în cercul trasat numărul lor nu trebuie să treacă de 20. Numărul peteşiilor şi forma lor sînt oarecum proporţionale cu tendinţa la hemoragii.

NUMĂRĂTOAREA TROMBOCITELOR

Nici una din metodele de numărare a trombocitelor nu este complet satisfăcătoare, trombocitele fiind foarte fragile şi aderînd uşor de suprafeţe străine. Fiind foarte mici, uneori sînt greu de deosebit de alte particule din lichidul de cercetat şi pot fi confundate cu impurităţile lichidului diluant, bacterii, porţiuni de eritrocite hemolizate sau leucocite distruse. De aici necesitatea de a se lucra cu o aparatură perfect curată şi cu un lichid diluant filtrat de cîte ori lucrăm (se va încerca şi o numărătoare de probă numai cu colorantul).

Numărătoarea trombocitelor se poate face, fie direct, numărînd trombocitele într-o cameră de numărat, fie indirect, determinînd proporţia de trombocite la numărul de eritrocite.

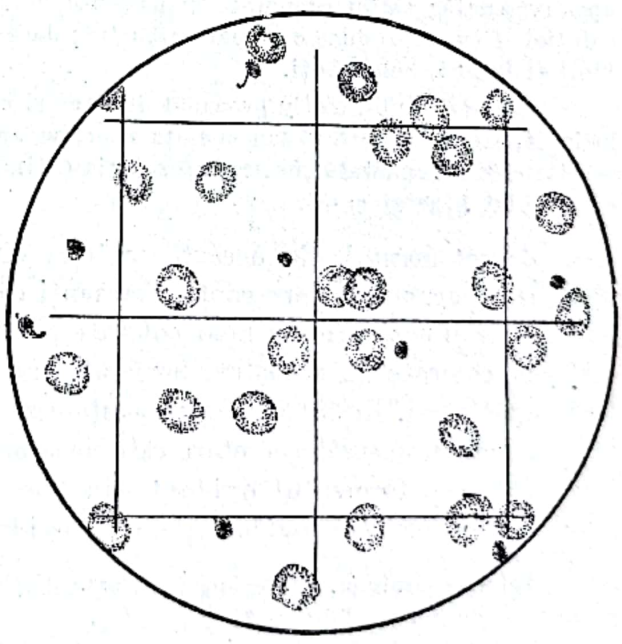


Fig. 36 — Metoda Fonio pentru numărătoarea plăcuţelor (Grandwohl)

I. **Metode indirecte.** Metoda Fonio necesită:
— soluţie de sulfat de magneziu 14%;
— soluţie May-Grünwald-Giemsa;
— lame;
— diafragm ocular.

Se pune o picătură de sulfat de magneziu pe pulpa degetului şi se punctionează prin ea. Sîngele se amestecă cu soluţia de sulfat de magneziu şi din acest amestec se întind frotiuri care se colorează cu metoda Giemsa prelungită (1 oră). Numărătoarea se face cu diafragm ocular, pentru a micşora cîmpul de cercetat.

II. **Metode directe.** Metoda Rees-Ecker necesită:
— soluţie diluantă (citrat de sodiu 3,8 g, formaldehidă neutră 40% 0,2 ml, *brillianteresylblau* 0,05 g, apă distilată 100 ml). Soluţia trebuie ţinută la rece şi filtrată înaintea fiecărei întrebuinţări.

Scanned with OKEN Scanner

Din cînd în cînd este necesar să se facă și numărători oarbe (numai în soluție), pentru a descoperi eventual apariția de bacterii, ciuperci sau alte impurități asemănătoare trombocitelor. Cu timpul, soluția capătă proprietăți hemolizante, din cauza formării de acid formic prin oxidarea formaldehidei;

— pipetă pentru globule roșii;
— celulă Bürker-Türk.

Cu o pipetă de eritrocite se trage sînge pînă la 0,5 și soluție diluantă pînă la 101, ca pentru o numărătoare de eritrocite. Se amestecă bine, se pune într-o cameră de numărat, se lasă 15—20 min. Numărătoarea se face cu obiectivul uscat cel mai puternic, mișcînd viza micrometrică continuu, pentru a obține distanța optimă la care apare aspectul intens strălucitor, cu nuanță argintie, al plăcuțelor, care au o culoare ușor violetă și un diametru între 1/7 și 1/2 din diametrul unui eritrocit. Forma lor este de obicei ovală, uneori în formă de virgulă sau de bastonaș. Se numără 25 de grupe de 16 pătrățele mici (cu suprafața de 1/40 mm²). Rezultatul se multiplică cu 2 000, pentru a obține valorile pe 1 mm³.

Valori normale. Cu metoda Fonio, în medie 250 000 de plăcuțe pe mm³, cu metoda Rees-Ecker 409 000 ± 68 000 trombocite pe mm³. Trombocitele nu au o distribuție uniformă în același vas și în momente diferite. În mod fiziologic, în cursul zilei numărul trombocitelor suferă o fluctuație între 6 și 10%, și o scădere între 25 și 50% în prima zi de menstruație. Exercițiile fizice fac să crească numărul trombocitelor pînă la de 2—3 ori valorile normale.

Variații patologice. Valori foarte mult scăzute se întîlnesc în purpura trombopenică. Creșterea numărului de trombocite (trombocitoză) se notează în faza acută a reumatismului poliarticular acut, în infecțiile supurative, în traumatisme, asfixie, operații chirurgicale (atingînd maximum între a 7-a și a 12-a zi), după splenectomie, în pierderile de sînge (dacă pierderile de sînge se cronicizează, se poate ajunge la trombopenii). Cifre crescute pot fi observate în leucemia cronică mieloidă, boala Hodgkin, eritremii.

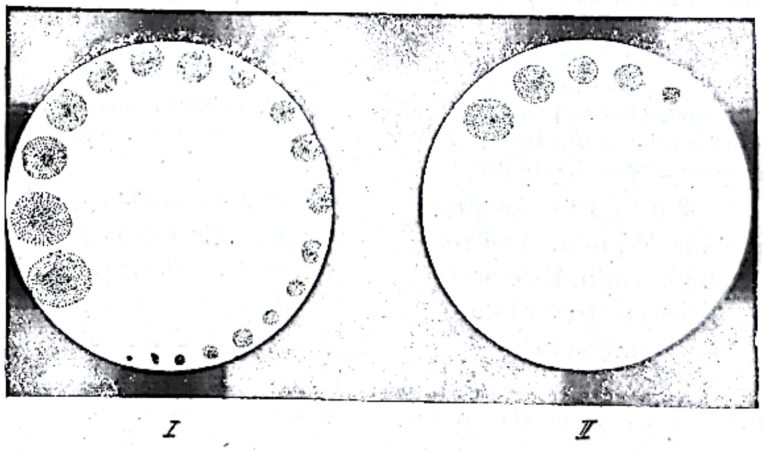


Fig. 37 — Timpul de sîngerare (metoda Duke)
(*I* — timp prelungit peste 2 ½ minute; *II* — timp normal de 2 ½ minute).

TIMPUL DE SÎNGERARE

Metoda Duke necesită:
— ac de puncție;
— hîrtie de filtru;
— ceas.

Se face o înțepătură de aproximativ 3 mm adîncime în lobulul urechii. Pe locul punctiei se aplică o hîrtie de filtru la fiecare 30 sec., absorbindu-se picăturile de sînge care curg, atingîndu-se cu hîrtia de filtru numai partea liberă a picăturii. Se continuă operația pînă nu mai curge sînge. Se calculează timpul de sîngerare după numărul de picături, știind la ce interval au fost luate una după alta.

Valori normale: 1 la 3 min.

Variații patologice. Prelungirea timpului de sîngerare traduce un defect al peretelui capilar. Valori mari se întîlnesc în boala Werlhof, purpurele vasculare, septicemii, leucemii, infecții de focar, în boli de nutriție (scorbut, deficiență de proteine) și anumite intoxicații (fenolftaleină, potasiu, chinină, histamină).

RETRACȚIA CHEAGULUI

Material. Seringă și tuburi curate.

Metoda. Se pune sînge venos circa 3—4 ml într-un tub, tubul fiind așezat într-un suport la temperatura camerei. Se notează modificările care apar în sînge după 1—2 și 4 ore.

Scanned with OKEN Scanner

Normal, după o oră cheagul începe să se contracte şi lasă o margine mică de ser clar, în 4 ore se contractă complet şi se desface de pe pereţii tubului. Uneori cheagul sîngelui normal nu se separă spontan de pe pereţii tubului. Dacă este separat cu o pipetă capilară, el se retractă rapid.

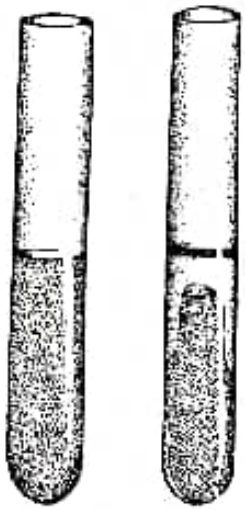


Fig. 38 — Retracţia cheagului. Stînga: cheag neretractil; dreapta cheag retractil normal.

Interpretare şi variaţii. Retracţia cheagului reprezintă faza finală a procesului coagulării şi este condiţionată de prezenţa trombocitelor în număr şi de calitate normale.

Timp de retracţie prelungit se întîlneşte în purpura trombocitopenică, uneori în leucemia acută, în anemiile aplastice, în unele infecţii severe şi în insuficienţa hepatică gravă. În hemofilie coagularea este întîrziată mult, însă o dată realizată, cheagul se retractă normal.

TIMPUL DE COAGULARE

Metoda pe lamă necesită:
— lame curate;
— cronometru.

Din degetul punctionat se lasă să cadă pe lamă o picătură de sînge, al cărei diametru este de 8 mm. La fiecare 30 sec. se înclină lama şi se notează timpul care se scurge pînă în momentul în care picătura de sînge nu-şi mai modifică forma cînd se apleacă lama.

Metoda Howell modificată de Lee şi White necesită:
— seringă curată, spălată cu soluţie cloruro-sodică izotonică;
— 2 tuburi de hemoliză cu un diametru de 11 mm, curăţite bine anterior cu bicromat de potasiu şi clătite în soluţie cloruro-sodică izotonică;
— baie de apă;
— cronometru.

Se scot rapid 2—3 ml sînge prin punctie venoasă. Se trece cîte 1 ml de sînge în fiecare din cele 2 tuburi, care se pun la baie de apă, la 37°. Primul tub se roteşte la fiecare 30 sec., notîndu-se timpul la care sîngele din tub nu-şi mai modifică forma atunci cînd se înclină tubul. Cel de-al doilea tub nu se roteşte şi serveşte drept control.

Variaţii normale. Cu prima metodă coagularea începe la 4 min., este incompletă la 4½ min. şi este completă la 6 min. Cu a doua metodă, datele normale sînt cuprinse între 6 şi 15 min. Este necesar să se lucreze în aceleaşi condiţii de temperatură (creşterea temperaturii scade timpul de coagulare, scăderea temperaturii îl face să crească). Sticlăria trebuie să fie curată şi netedă; trebuie lucrat totdeauna cu aceleaşi cantităţi de sînge. Unii autori contraindică obţinerea de sînge prin punctia degetului, pentru că amestecul sîngelui cu sucurile tisulare face să scadă timpul de coagulare.

TIMPUL DE COAGULARE PLASMATICĂ (Howell)

Reprezintă timpul de coagulare a plasmei în prezenţa unui exces de calciu.

Material: soluţie de oxalat de sodiu 0,1 M (1,34 g oxalat la 100 ml apă distilată);
— soluţie de clorură de calciu 0,01 M (0,11 g clorură de calciu anhidru + 0,42 g clorură de sodiu, la 100 ml apă distilată);
— baie de apă;
— centrifugă;
— termometru;
— cronometru;
— seringă şi tuburi de hemoliză.

Metoda. Se scoate sînge venos pe soluţia de oxalat de sodiu în proporţie de 4,5 ml sînge la 0,5 ml oxalat. Se agită tubul. Se împarte sîngele în 2 porţiuni egale, care se centrifughează timp de 5 min.; una la 1 000 de turaţii/min., alta la 3 000 de turaţii/min. Se decantează plasma. La 0,1 ml plasmă se adaugă 0,2 ml clorură de calciu şi în acelaşi timp se declanşează cronometrul; eprubetele stau în baie la 37°

Scanned with OKEN Scanner

și sînt agitate din cînd în cînd. Se observă numărul de secunde necesar pentru a se forma un cheag. Este important să se incubeze plasma pentru un timp determinat (3 min. înainte de a adăuga calciul).

Valori normale și variații. În mod normal, timpul de coagulare plasmatică este între 90 și 135 sec. pentru fracțiunea centrifugată la 1 000 de turații. Plasma centrifugată rapid dă valori cu 15 sec. în plus. În hemofilie, timpul de coagulare plasmatic pentru fracțiunea centrifugată rapid este de 900 sec. și pe jumătate în cea centrifugată lent. Se întîlnesc valori mult crescute în hipoprotrombinemiile mari.

TIMPUL DE PROTROMBINĂ

Pentru a evalua cantitatea de protrombină, Quick a imaginat o metodă care constă în a adăuga plasmei oxalatate soluție de clorură de calciu și tromboplastină în exces. În aceste condiții timpul de coagulare a plasmei este în funcție de cantitatea de protrombină aflată în plasmă.

Material. Soluție de oxalat de sodiu M/10 (13,399 g oxalat neutru de sodiu, apă distilată 1 litru);
— soluție cloruro-sodică izotonică 9 g/litru;
— soluție de clorură de calciu M/40 (0,11 g clorură de calciu anhidră, apă distilată 40 ml);
— tromboplastina se prepară din creier uman sau de iepure. Se disecă meningele, se spală creierul cu soluție cloruro-sodică izotonică, se pune creierul într-un mojar și se adaugă o cantitate egală de soluție cloruro-sodică izotonică și puțin nisip de cuarț. Se triturează bine, pînă se obține un amestec uniform. Se centrifughează pentru a îndepărta nisipul; lichidul rămas, care are o consistență crescută, se trece în fiole sterile. Fiolele cu tromboplastină pot fi ținute la ghețar, înghețate 1—2 luni, fără a se modifica puterea tromboplastinei. Se poate întrebuința și tromboplastina sub formă de pulbere (extract cu acetonă), în care caz nu este nevoie să fie ținută la rece, iar în momentul întrebuințării se dizolvă în soluție cloruro-sodică izotonică;
— seringă de 5 ml;
— tuburi de hemoliză;
— termometru;
— baie de apă;
— cronometru.

Metodă. Într-o seringă în care s-a tras 0,5 ml oxalat de sodiu, se aspiră sînge (prin puncție venoasă) pînă la 5 ml. Totul se trece într-un tub și se agită. Se lasă să sedimenteze spontan eritrocitele sau se centrifughează. Din fiola de tromboplastină se face o diluție 1/10 (0,1 ml tromboplastină + 0,9 ml soluție cloruro-sodică izotonică). Soluția se ține 30 min. la 56°.

Tuburile cu clorură de calciu și tromboplastină diluată sînt puse în baie de apă la 37° și se lasă pînă se echilibrează temperatura. Într-un tub de hemoliză se trec 0,1 ml plasmă oxalatată și 0,1 ml soluție de tromboplastină diluată. Se pune în baie de apă, se adaugă 0,1 ml clorură de calciu și în același moment se declanșează cronometrul. După 12 sec. se scoate tubul din baie, ținîndu-l la orizontală și rotindu-l, se observă momentul în care amestecul din tub nu mai este fluid. În acest moment se notează timpul scurs cu ajutorul unui cronometru.

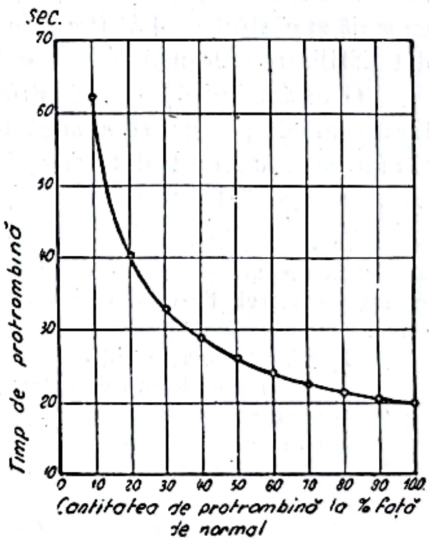


Fig. 39 — Relația dintre concentrația protrombinei în plasmă și timpul de protrombină (după Heilmeyer).

Calcul. Între timpul de coagulare aflat, exprimat în secunde, și cantitatea de protrombină, exprimată la % față de cifra normală, există o relație matematică de felul unei funcții exponențiale. În general se admite că în condiții standard conversiunea ar fi următoarea:

Timp de coagulare 12	sec...100% protrombină.	Timp de coagulare 14,5	sec...50% protrombină.
12,2	sec...90%	16	sec...40%
12,5	sec...80%	19	sec...30%
13	sec...70%	28	sec...20%
13,5	sec...60%	45	sec...10%

Scanned with OKEN Scanner

Timpul de coagulare depinzînd şi de tromboplastina folosită este necesar să se facă o curbă pentru fiecare nouă tromboplastină utilizată. Pentru aceasta, se utilizează plasmă de om normal sau un amestec de plasmă de la cîţiva indivizi normali. Se fac diluţii succesive cu plasmă normală şi se calculează timpul de protrombină pentru fiecare diluţie. Pentru cantităţile de protrombină cuprinse între 100 şi 50% diferenţele de timp fiind minime, pentru rigurozitatea rezultatului este preferabil să se lucreze pe plasme diluate ½, iar rezultatul să fie înmulţit cu 2.

Variaţii. Valorile normale variază între 12 şi 15 sec. Se trece în zona periculoasă pentru hemoragii atunci cînd concentrarea protrombinei atinge 25% din valoarea normală. Timpul de protrombină prelungit se întîlneşte în deficit de vitamină K (prin absorbţie intestinală deficitară sau utilizare improprie) în urma tratamentului cu dicumarol, heparină, în boli hepatice (deficit în formarea de protrombină).

DETERMINAREA CANTITĂŢII DE TROMBOPLASTINĂ
(Testul de consum al protrombinei)

Prin determinarea protrombinei înainte şi după ce coagularea este completă, se obţine o măsură a tromboplastinei plasmatice care reacţionează cu protrombina.

Material. Plasma deprotrombinizată (este utilizată ca sursă de fibrinogen) se poate obţine astfel:

La fiecare ml de plasmă se adaugă 0,1 g de sulfat de bariu, pudră chimic pură. Se agită bine, se pune la termostat la 37° timp de 15 min., în care timp tubul este agitat des. Se centrifughează 30 min. la 3 000 de turaţii/min., după care lichidul de deasupra este separat cu grijă şi păstrat la +4° (trebuie să fie utilizat pînă în 5 ore de la preparare). S-a recomandat liofilizarea plasmei deprotrombinizate, pentru a-i mări stabilitatea.

O altă tehnică, de deprotrombinizare a plasmei utilizează fosfatul tricalcic. Pentru fiecare ml de plasmă se adaugă un ml dintr-o suspensie de fosfat tricalcic 0,008 M. Cantitatea necesară de fosfat tricalcic este pusă într-un tub care se centrifughează; prin centrifugare fosfatul este adunat la baza tubului.

Lichidul de deasupra sedimentului este îndepărtat. Peste sediment se adaugă cantitatea necesară de plasmă umană; se amestecă cu adsorbantul şi timp de 5 min. se agită cu o baghetă de sticlă, la temperatura camerei. Fosfatul de calciu este îndepărtat prin centrifugare, iar plasma adsorbită, clară, este trecută într-un alt tub.

Tromboplastina se obţine după tehnica dată:
— soluţie de clorură de calciu 0,02 M;
— ser sanguin de la cazul de cercetat;
— cronometru;
— centrifugă;
— baie de abur.

Metoda. Timpul de protrombină seric: se amestecă 0,1 ml plasmă deprotrombinizată cu 0,1 ml tromboplastină şi cu 0,1 ml clorură de calciu. La acest amestec se adaugă 0,1 ml din serul de cercetat. În acest moment se declanşează cronometrul şi se notează timpul care se scurge pînă la apariţia cheagului semisolid.

Timpul de consum al protombinei. Testul se efectuează în 3 tuburi. Sîngele de cercetat este distribuit cîte 2 ml în fiecare dintre cele 3 tuburi. Tuburile sînt puse în apă la 37°, se notează timpul în care apare cheagul. Primul tub se centrifughează după 15 min. de la formarea cheagului, la viteză mare timp de 1 min.; al doilea tub este centrifugat după 30 min. şi al treilea după 60 min. de la apariţia cheagului. Timpul de protrombină al serului este determinat imediat după centrifugare în fiecare tub.

Interpretare. În fenomenul coagulării numai o parte din protrombină este convertită în trombină. S-a stabilit că în mare majoritate la indivizii normali, pînă la o oră de la coagulare, în ser rămîne ceva mai puţin de 20% din protrombina aflată în plasmă. În hemofilie şi în trombocitopenii consumul de protrombină este mult mai puţin

Scanned with OKEN Scanner

complet, mai mult de 70% rămînînd în ser. Un timp redus de consum al protrombinei se întîlnește și în unele parahemofilii.

În hipoprotrombinemia după dicumarol și în policitemii testul este normal.

CIFRA DE HEPARINĂ

Metoda permite a se aprecia creșterea timpului de coagulare a sîngelui datorită heparinei. Principiul metodei constă în a doza cantitatea de albastru de toluidină care neutralizează heparina, știind că această neutralizare se face cantitativ.

Material. Albastru de toluidină 1‰ în soluție cloruro-sodică izotonică preparat extemporaneu din soluție 1% (1 ml A.T. 1‰ conține 1 000γ);

— heparină;

— soluție cloruro-sodică izotonică 9‰;

— pipete gradate și eprubete.

Metoda. Determinarea coeficientului de echivalență între heparină și albastru de toluidină (A.T.), adică cantitatea de A.T. în γ care neutralizează o unitate de heparină (U.H.).

Se recoltează cîte 5 ml sînge în 3 tuburi, primul conținînd 10 U.H./ml, al doilea 15 U.H./ml și al treilea 20 U.H./ml.

Se pune cîte 0,5 ml sînge din fiecare tub într-o serie de 5 eprubete (3 serii a 5 eprubete).

Se adaugă cantități de albastru de toluidină în fiecare serie de 5 tuburi, după cum urmează:

	Tub 1	Tub 2	Tub 3	Tub 4	Tub 5
Seria I (sînge cu 10 U.H./ml)	0,41 ml	0,43 ml	0,45 ml	0,47 ml	0,49 ml
Seria a II-a (sînge cu 15 U.H./ml)	0,56 ml	0,58 ml	0,60 ml	0,62 ml	0,64 ml
Seria a III-a (sînge cu 20 U.H./ml)	0,69 ml	0,71 ml	0,73 ml	0,75 ml	0,77 ml

De obicei coagularea sîngelui se produce în tubul 3 în fiecare serie de tuburi; seria a doua de eprubete conține cu 5 U. H./ml mai mult ca prima. Pentru a produce coagularea în tubul al treilea din a doua serie de tuburi, a fost nevoie de 150γ A.T., mai mult decît la coagularea în tubul 3 din prima serie de eprubete. Rezultă că dacă pentru 5 U.H. au trebuit 150γ de A.T., pentru a produce coagularea, pentru 1 U.H. este nevoie de 30γ A.T. Se observă că între a doua și a treia serie de eprubete se păstrează același raport între H. și A.T. Raportul $\frac{H.}{A.\ T.}$ variază cu heparina și albastrul de toluidină întrebuințat și trebuie repetate ori de cîte ori se schimbă substanțele. Raportul se numește coeficient de echivalență și în cazul dat este de 30.

Determinarea cifrei de heparină. Se recoltează 5 ml sînge de la bolnavul de cercetat, într-o eprubetă care conține 25 U.H.

Într-o serie de 8 tuburi se repartizează din soluția de A.T.1‰ cantități după cum urmează: 0,07 ml; 0,09 ml; 0,11 ml; 0,13 ml; 0,15 ml,; 0,17 ml; 0,19 ml; 0,21 ml.

Se completează în fiecare tub pînă la 0,5 ml cu o soluție cloruro-sodică izotonică.

Se adaugă în fiecare tub 0,5 ml sînge de cercetat. Se agită și se lasă la 37° timp de o oră.

Citirea: se observă primul tub în care sîngele a coagulat (A.T. a neutralizat H. aflat în tub). Se notează cantitatea de A.T. în γ din acest tub.

Calcul: se multiplică cu 2 cantitatea de A.T., pentru a avea cantitatea la 1 ml. Se împarte cifra obținută la coeficientul de echivalență (în cazul dat 30). Cifra obținută arată U.H. aflate în sînge plus cele adăugate (5 U.H./ml). Se scad din această cifră 5 U. și se obține cifra de heparină pe ml a sîngelui de cercetat.

Normal: 5—7 U.H./ml.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul IV

Tabel rezumativ de modificări în coagularea sîngelui

Probe de laborator	Condiţia	Patogeneza
I. Timp de coagulare prelungit	1. Hemofilie	Deficienţă ereditară
	2. Afibrinogenemie	Ereditară sau cîştigată (vezi punctul 2)
	3. Cazuri severe de deficienţă de protrombină	
	4. Hiperheparinemie	Şoc anafilactic
		Întrebuinţarea terapeutică a heparinei
		După iradieri
	5. Anticoagulanţi specifici	Hirudina sau alte substanţe anticoagulante
	6. Idiopatică	
II. Timp protrombină prelungit	1. Deficit de vitamină K	Absorbţie proastă (icter mecanic, sprue)
		Congenital
	2. Exces de dicumarol	Lipsă de utilizare (boli de ficat)
III. Consumul protombinei scăzut	1. Purpură trombocitopenică	
	2. Hemofilie	Deficit de tromboplastină A, B, sau C
IV. Timp de sîngerare prelungit	1. Trombocitopenii	Scăderea trombocitelor
V. Testul garoului pozitiv	1. Infecţii, alergie	Leziuni ale endoteliului capilar
	2. Purpure trombocitopenice	Scăderea plăcuţelor
	3. Scorbut	Deficit de vitamina C
VI. Trombocitopenie	1. Purpure trombocitopenice primare sau secundare	
VII. Retracţia cheagului întîrziată	1. Trombocitopenie	Trombocite în număr scăzut
	2. Trombastenie	Trombocite calitativ insuficiente (insuficienţă funcţională)

Scanned with OKEN Scanner

MIELOGRAMA

Material. Ac de puncție medulară: nu mai lung de 5 cm, prevăzut cu o piesă pentru apucat în mînă, mandren, cu grosimea lumenului de 1—2 mm, cu bizou scurt și cu opritor mobil care să împiedice perforarea sternului și pătrunderea acului în mediastin;

— seringă de 10 sau 20 ml, uscată sau spălată cu soluție cloruro-sodică izotonică;

— ac subțire pentru anestezie;

— soluție novocainică 1%;

— tinctură de iod;

— lame șlefuite;

— coloranți.

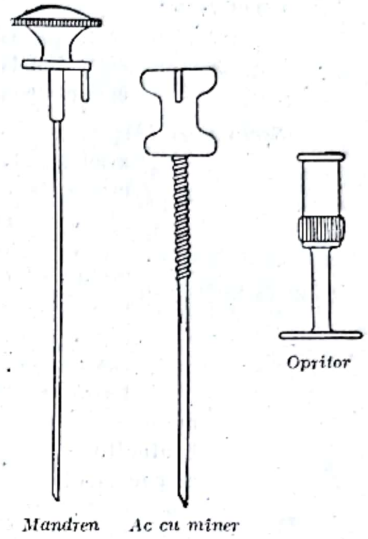


Fig. 40 — Acul de puncție sternală; cele 3 părți ale acului.

Tehnica. Locul punctiei: sternul, pe linia mediană, în dreptul spațiului al doilea intercostal; creasta iliacă la unirea treimii anterioare cu cea medie, acolo unde creasta devine mai groasă; apofizele spinoase lombare; la copii, tibia în treimea superioară și internă.

Pielea se dezinfectează cu iod. Anestezia se face printr-un buton dermic, intrînd cu un ac subțire perpendicular în straturile subiacente, care se anesteziază succesiv pînă la periost, pe care căutăm să-l infiltrăm în cerc (anestezie în parașută). Se așteaptă cîteva minute și se procedează la puncția medulară. Compacta sternului variază ca grosime între 0,5 și 1 mm și este de consistență foarte variabilă. Spongioasa are o grosime între 5 și 15 mm. De obicei, după ce s-a ajuns cu acul la periost, se pune opritorul acului la 5—8 mm, acul se introduce perpendicular sau oblic pe direcția sternului cu mișcări de burghiu. În momentul cînd se pătrunde în spongioasă, se simte o cedare bruscă a osului și un cracment surd. Se adaptează seringa la ac, se trage brusc pistonul și se aspiră din conținutul spongioasei osului circa 0,2 ml. Densitatea cea mai mare de elemente medulare celulare se găsește în primele picături aspirate; continuînd să se aspire, măduva este din ce în ce mai diluată cu sînge. În caz că nu se obține măduvă și totuși acul se află în spongioasă, se încearcă cu mandrenul permeabilitatea acului; alteori se injectează puțină soluție cloruro-sodică izotonică pe ac și se aspiră din nou. Puncția albă nu înseamnă neapărat aplazie medulară ci uneori prezența de sinciții celulare metastatice sau reacții de reticul.

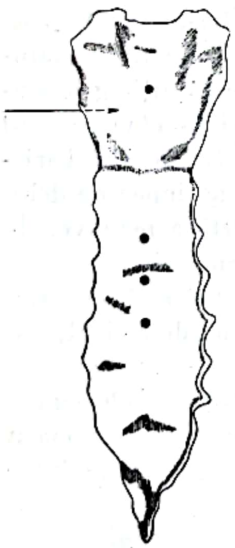


Fig. 41 — Sternul cu punctele de electie pentru puncție. Săgeata indică sediul punctiei laterale, în manubriu.

Se recunoaște materialul aspirat ca fiind măduvă, după particulele din el și steluțele de grăsime. Pentru a îndepărta sîngele cu care este amestecată măduva, materialul obținut în seringă este exprimat pe o lamă ținută înclinat. Sîngele se scurge și se întind frotiuri din particulele care rămîn. În același scop se poate folosi o sticlă de ceasornic sau hîrtie de filtru.

După culoarea măduvei și bogăția în particule, nu se poate face decît o apreciere aproximativă asupra stării măduvei (măduvă roșie închis cu multe particule în anemia pernicioasă, anemiile hemolitice, unele leucemii acute; măduvă cu puține particule, de culoare cenușie, uneori cu multă grăsime, întîlnim în panmieloftizie și ciroza hepatică; măduvă foarte bogată în particule albe se întîlnește uneori în metastazele osoase). Frotiurile uscate și colorate cu Giemsa trebuie privite întîi cu un obiectiv mic. Se apreciază aspectul general al lamei (dacă e bogată sau săracă în celule, dacă celulele sînt în sinciții sau în cuiburi, dacă are grăsime multă sau sînge, dacă megacariocitele sînt în număr mare sau nu).

În urmă se examinează lama cu imersie. Se face o apreciere calitativă a elementelor celulare, după care se trece la aprecierea cantitativă. Se diferențiază seria mieloică și seria limfocitară și se raportează seria roșie și cea reticulară la 100 de elemente albe. Pentru a obține date cît mai apropiate de starea reală a măduvei, se numără cel puțin 500 de elemente albe pe diferite lame.

Scanned with OKEN Scanner

Mielograma normală, după Karl Rohr, este următoarea:

Sistem reticulo-histiocitar:

macrofage	0 — 1%	în medie 7%
plasmocite	1 — 3,6%	
limfoide	0,6—12,2%	

Seria roşie:

eritroblaşti bazofili	0,8—10,4%	în medie 30,1%
eritroblaşti policromatofili	2,4—18,8%	
eritroblaşti oxifili	6,2—28,6%	

Seria mieloidă:

mieloblaşti	0,2— 2,6%	în medie 58%
mielocite nemature (promielocite)	1,4— 8,4%	
„ semimature	2,3—10,6%	
„ mature	2,4—17%	
metamielocite	2,8—11%	
neutrofile *stabkernige*	35 —50,6%	
„ segmentate	11,4—29,2%	
eozinofile	1,8— 7%	
bazofile	0 — 1%	
monocite	0 — 4,4%	
limfocite	1,6—19%	
megacariocite	0 — 5%	

Din aprecierea acestor cifre se pot extrage cîţiva indici valoroşi:

— Seria albă (fără limfocite)/seria roşie = 1/0,5.

— Elementele mieloide tinere (mieloblaşti + promielocite + mielocite)/elementele mieloide diferenţiate (metamielocite + *stabkernige* + granulocite) = 1/2.

— Eritroblaşti bazofili/eritroblaşti policromatofili şi ortocromatici = 1/5.

Primul raport creşte în stările infecţioase, leucoze, reacţiile de reticul; scade în anemiile hemolitice, anemia pernicioasă, anemii prin hemoragii şi anemii feriprive. Ultimii 2 indici, numiţi şi indici de maturaţie, dau oarecare indicaţii asupra dinamicii de maturaţie medulară, putîndu-se vorbi, prin analogie cu noţiunile stabilite de Schilling la sîngele periferic, de o curbă de maturaţie rapidă cînd raportul scade, sau întîrziată, cînd raportul creşte. Pentru cercetări de specialitate, dinamica celulară medulară poate fi urmărită kariometric. Iagnov, bazat pe kariometria elementelor seriei roşii, a introdus noţiunea de debit eritrocitar. Numărul de mitoze este folosit pentru o apreciere mai completă a măduvei. În seria albă se întîlnesc 8 mitoze la mia de elemente, în cea roşie, 28 la mie.

Un număr mare de limfocite în măduvă trebuie apreciat cu prudenţă; se ţine seama dacă sîngele nu este bogat în limfocite sau dacă celulele nu sînt celule mici de reticul, asemănătoare limfocitelor.

Pînă la 2 ani, în ambele serii predomină formele tinere, iar cantitativ, elementele seriei roşii întrec pe cele ale seriei albe. Limfocitele sînt în număr mai mare, aproximativ 25%. De la luna a V-a de sarcină eritroblaştii bazofili cresc procentual; de asemenea, celulele plasmatice.

Puncţia sternală este hotărîtoare pentru punerea unui diagnostic în anemia pernicioasă netratată, leucemiile acute, leucemia cronică limfatică, anemiile hemolitice, boala Werlhof, mieloftizii, agranulocitoze; uşurează mult punerea diagnosticului în unele cazuri de mielom, metastaze tumorale, mai rar ajută la punerea diagnosticului în limfogranulomatoză (celule Sternberg), boli de tezaurizare. De o interpretare mai dificilă este aspectul măduvei în anemiile toxice, anemiile feriprive şi reacţiile de reticul.

Megacariograma. Numărătoarea megacariocitelor pe frotiuri de măduvă este dificilă şi de multe ori greu de apreciat, deoarece distribuţia lor este foarte inegală. Se numără mega-

Scanned with OKEN Scanner

cariocitele pe 100 de cîmpuri, numărînd și restul elementelor albe de pe fiecare cîmp. În medie, se găsesc 4 megacariocite la 1 000 de elemente albe medulare.

La 100 de megacariocite se găsesc:

— promegacariocite 0,8%
— megacariocite care nu formează trombocite 43—79%
— megacariocite care formează trombocite 26,5%
— nuclei izolați 5—25%

Se apreciază prezența de forme patologice (mărimea anormală, anomalii ale nucleului, vacuolizări, fagocitoză).

Megacariocitele sînt mult crescute în boala Werlhof.

PUNCȚIA GANGLIONARĂ

Este o metodă rapidă și precisă pentru punerea unui diagnostic și poate fi întrebuințată în toate adenopatiile. Rezultatele sînt superpozabile celor obținute prin studierea anatomopatologică a ganglionului și este preferabil să procedăm biopsiei.

Material. Ac de punctie cu un diametru între 8 și 10 mm, cu bizou scurt;
— soluție de novocaină 1%;
— lame șlefuite;
— tinctură de iod;
— seringă uscată.

Metoda. După dezinfecția și anestezia pielii, se fixează ganglionul între 2 degete și cu acul de punctie se pătrunde în ganglion. Acul a pătruns în ganglion cînd, mișcîndu-se ganglionul cu degetele, se mișcă și acul. Se aspiră puternic de cîteva ori, eventual se mișcă acul în diferite direcții în ganglion. Materialul adunat în lumenul acului se exprimă pe o lamă pentru frotiuri, care se colorează cu Giemsa; fragmentele mai mari pot fi studiate anatomopatologic; din puroi, luat steril, se pot face culturi.

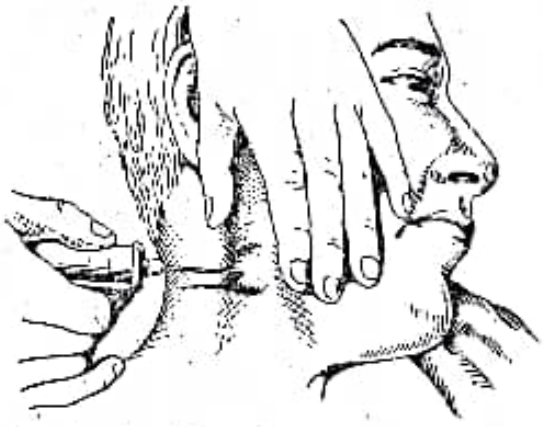


Fig. 42 — Punctia ganglionară.

Aspect normal și variații patologice. În ganglionii normali sau simplu hiperplastici se găsesc limfocite mici și mari, limfoblaști și celule de reticul. Punctia are importanță în punerea diagnosticului de limfogranulomatoză (celule Sternberg), tuberculoză, boala Boeck, reticuloze, limfosarcom, metastaze tumorale.

PUNCȚIA SPLENICĂ

Metoda nu este periculoasă atunci cînd este aplicată de cineva obișnuit cu tehnica și cînd se ține seama de contraindicații (diateze hemoragice, splenomegalii septice, spline dureroase prin distensia bruscă a capsulei splenice, infarcte de splină, bolnavi cu reacția Casoni pozitivă). Nu se face punctia decît în caz de splină apreciabil mărită și cu asepsie riguroasă.

Material. Ac de aproximativ 10 cm, cu un lumen de 0,8 mm, cu mandren lung și eventual cu un opritor mobil și piesă de spucat în mînă;
— un ac lung pentru anestezie;
— seringă de 20 ml uscată sau spălată cu soluție cloruro-sodică izotonică;
— soluție de novocaină 1%;
— lame șlefuite.

Tehnica. Bolnavul este culcat pe spate; punctia se face în apnee, după o inspirație maximă. În prealabil, prin percuție și palpare s-a apreciat topografia splinei. Locul punctiei trebuie să fie

cu 6—7 cm sub sonoritatea plămînului (luată în inspiraţie profundă) în plină matitate, de obicei la 4—5 cm lateral de marginea anterioară a coastelor, între linia axilară anterioară şi medie, în spaţiul al IX-lea sau al X-lea intercostal. Se poate puncţiona şi prin peretele abdomenului cînd este vorba de splină foarte mare, care se bănuieşte că vine imediat sub peretele anterior abdominal. După dezinfectarea regiunii cu iod, se face anestezia. Printr-un buton dermic vertical se anesteziază strat cu strat cîţiva cm în profunzime, bolnavul respirînd des şi superficial. La un moment dat se simt, la deget, frecăturile capsulei splenice transmise de ac; bolnavul acuză durere vie cînd se ajunge la peritoneu. După ce se injectează şi în această regiune puţină novocainâ, se scoate acul, ţinînd seamă cîţi centimetri au fost introduşi. Se pregăteşte acul de puncţie, care va fi introdus atîţi centimetri, cît a fost introdus acul de anestezie, cu 1—2 cm în plus (nu mai mult, pentru a nu se ajunge la marile vase splenice). Pielea fiind mai dură, este străbătută cu acul oblic, apoi se merge cu acul perpendicular, pînă se ajunge la capsula splinei. În acest moment bolnavul inspiră adînc şi-şi ţine respiraţia. Rapid se scoate mandrenul şi se introduce acul încă 1—2 cm. Cu seringa se aspiră puternic şi scurt de 2—3 ori. Nu se desface seringa de ac, cu vid în seringă. La o puncţie bine făcută, de obicei nu vine sînge pînă în seringă, iar de pe ac se lasă să cadă pe o lamă cîteva picături de serozitate, uneori chiar mici fragmente. Cu materialul obţinut se fac frotiuri care se colorează cu Giemsa; uneori fragmentele se pot fixa şi studia anatomopatologic. După puncţie, bolnavul trebuie să stea liniştit 6 ore la pat.

Se obţin date importante în tuberculoza splenică, limfogranulomatoza limitată la abdomen, cazuri foarte rare de leucemie mieloidă cronică în care numai splina este afectată (criptoleucemie) şi în Kala-azar.

Aspectul normal al splenogramei.

Celule reticulare:	
Macrofage	0,1 — 0,3
Celule plasmatice reticulare	0,2 — 0,8
Celule din pulpă	0,2 — 0,6
Bazofile	0 — 0,1
Eritroblaşti:	0 — 0,2
Elemente mieloide:	
Mielocite	0,05— 0,1
Metamielocite	0 — 0,1
Neutrofile nesegmentate	1 — 7
Neutrofile segmentate	8 —25
Eozinofile	0,2 — 1,5
Bazofile	0,1 — 1,1
Monocite	1,2 — 2,4
Elemente limfoide:	
Limfoblaşti	0 — 0,2
Limfocite mici tinere	0,6— 7,5
Limfocite mari „	0,4— 3
Limfocite mici adulte	55 —79,5
Limfocite mari „	2 — 5
Plasmoblaşti	0 — 0,05
Plasmocite limfoide	0 — 2,3

TABEL REZUMATIV AL VALORILOR MEDII NORMALE

Volumul sanguin total:	la bărbat 76 ml/kilocorp (1/12 din greutatea corporală)
	la femeie 66 ml/kilocorp (1/15 din greutatea corporală)
Volumul plasmatic:	la bărbat 45—48 ml/kilocorp
	la femeie 43—46 ml/kilocorp
Volumul globular:	la bărbat 29—30 ml/kilocorp
	la femeie 22—23 ml/kilocorp
Hematocritul venos:	la bărbat 45%
	la femeie 42%

Scanned with OKEN Scanner

Hematocritul corectat (somatic): la bărbat 39%
la femeie 36%
Proteine plasmatice: 7—8 g%
Hematii: la bărbat 5 milioane ± 0,5
la femeie 4,5 milioane ± 0,5
Leucocite: 5 000—8 000
Trombocite: cu metoda Fonio 250 000/mm³
cu metoda Rees-Ecker 400 000/mm³
Hemoglobină: la bărbat 15 g%
la femeie 14 g%
Volumul mediu globular: 87 ± 5 μ³
Încărcarea medie în hemoglobină a hematiei: 29 ± 2 γγ
Concentrația medie în hemoglobină: 34 ± 2%
Indexul de culoare: 1
Indexul de volum: 1
Indexul de saturație: 1
Diametrul hematiei: 7,2 μ
Grosimea hematiei: 2,2 μ
Suprafața hematiei: 130—135 μ²
Reticulocite: 0,5—2%
Urobilină în scaun: 90—280 mg în 24 de ore
(11—21 mg la 100 g hemoglobină din sînge)
Culoarea urinii la Pulfrich: 0,3—2
Rezistența osmotică a eritrocitelor la clorura de sodiu:
0,42—0,34 g%
Viteza de sedimentare a hematiilor (Westergren):
la bărbat 5—8 mm după o oră
la femeie 8—12 mm după o oră
Formula leucocitară:
Neutrofile 50—70%
Nesegmentate 3—5%
Limfocite 23—35%
Monocite 5—10%
Eozinofile 2—4%
Bazofile 0—1%
Timpul de sîngerare: 1—3 min.
Timpul de coagulare: pe lamă 5—8 min.
în tub 6—15 min.
Timpul de coagulare plasmatică:
— pentru fracțiunea centrifugată lent: 90—135 sec.;
— pentru fracțiunea centrifugată rapid: 105—150 sec. Timpul de protrombină: 12—15 sec.
Consumul protrombinei: după o oră de la coagulare rămîne în ser 20% din cantitatea de protrombină aflată în plasmă.

PATOLOGIA SISTEMULUI ERITROCITAR

CONSIDERAȚII GENERALE

Între distrugerea eritrocitelor uzate și producerea altora noi există un echilibru dinamic. Eritrograma periferică cantitativă normală constituie expresia acestui echilibru. Studiul rezistenței, al formei eritrocitare și al catabolismului hemoglobinei, pe de o parte, eritrograma medulară, pe de alta, oglindesc jocul contrar al eritrolizei și eritropoezei. Grație lor putem pune în evidență modificări ale eritropoezei care sînt urmate de altele, proporționale și cu efect opus, ale eritrolizei, sau viceversa. Cu alte cuvinte, putem depista eritropatii compensate, în care indicii cantitativi ai sîngelui periferic se mențin neschimbați.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă modificările eritrolizei depășesc capacitatea compensatoare a eritropoezei, sau invers, dacă modificările interesează de la început ambele procese și acționează în același sens, atunci eritropatia se decompensează: din potențială devine actuală. După cum echilibrul s-a rupt în dauna eritrolizei sau a eritropoezei, se produc policitemii și oligocitemii sau, pentru a folosi denumiri consacrate, poliglobulii și anemii. În mod convențional se vorbește de anemii chiar și atunci cînd hiperdistrucția eritrocitară este compensată.

Decompensarea hematologică diferă de cea clinică. De pildă, anemiile actuale, gata constituite din punctul de vedere al eritrogramei periferice cantitative, pot rămîne mult timp clinic asimptomatice. Hipoxia, la care duce deficiența funcției respiratoare a eritrocitului, poate fi un timp evitată — după cum a arătat Alekseev — prin mecanisme de adaptare:

1. Mărirea disocierii oxihemoglobinei, cu utilizarea mai intensă a O_2 de către țesuturi.
2. Modificarea membranei lipoide a hematiei (indicele lipolitic colesterol/lecitină scade), pentru ca schimburile de gaze cu țesuturile să se facă mai ușor.
3. Suplearea parțială de către respirația anaerobă, pe seama glutationului.
4. Stimularea inimii de către produșii metabolici insuficient oxidați (minut-volumul crește de la 4 la 8 litri).
5. Punerea în circulație a rezervelor sanguine (capilaroscopic, se constată intrarea în funcțiune a unui număr crescut de capilare).

Se citează cazuri în care hemoglobina a ajuns treptat la 15—20% și bolnavul și-a păstrat totuși capacitatea de muncă.

Cînd exteriorizarea clinică s-a produs, unele semne traduc de asemenea efortul de compensare a anomaliei eritrocitare, depus în alte compartimente ale funcției respiratoare generale: tahipnee, tahicardie, sufluri funcționale la inimă (din cauza vitezei mărite a curentului sanguin, la care se adaugă micșorarea viscozității sîngelui), uneori inimă hipertrofică.

După ce anemia s-a decompensat clinic, tabloul este bogat și variat, căci insuficiența aprovizionării cu oxigen se repercutează asupra întregului organism. Bolnavul devine palid, dispneic, subfebril (prin hipoxia centrilor termoreglatori), acuză stenocardie (mai ales bătrînii, cu coronare îngustate), palpitații, extrasistole, amețeli, astenie, lipotimii la eforturi, tulburări vizuale, auditive și chiar psihice, în sfera intelectuală și voițională. Cu timpul, se poate ajunge la insuficiență circulatoare manifestă, în patogenia căreia sînt cuprinse, atît anemia, cît și miocardita distrofică consecutivă. Alături de creier și de miocard, rinichii se dovedesc de asemenea sensibili la hipoxie, putînd prezenta infiltrație grasă și, tardiv, insuficiență funcțională.

Scăderea presiunii oncotice a sîngelui determină cîteodată apariția unor edeme discrete, moi și nedureroase.

În eritropatii interesarea seriei roșii este predominantă, dar de obicei nu exclusivă. În cazul anemiilor, există frecvent leucopenie și trombopenie asociată, ceea ce conferă tabloului clinic un caracter încă și mai complex (infecții intercurente în legătură cu scăderea capacității de apărare etc.).

Varietatea simptomelor clinice impune un diagnostic diferențial multilateral:

1. Cu unele forme de tuberculoză, de endocardită lentă, de bruceloză și, în general, cu boli infecțioase cronice.
2. Cu unele intoxicații și autointoxicații (anumite forme de uremie, de pildă).
3. Cu endocrinopatii, cum ar fi boala Addison sau mixedemul.
4. Cu insuficiența cardiacă incipientă avînd alte origini decît anemia.
5. Cu afecțiuni vasculare care provoacă paloare etc.
6. Cu pseudoanemii, prin hidremie.

Sarcina clinicianului mai este îngreunată de faptul că unele din afecțiunile înșirate aci pot determina, la rîndul lor, anemii.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă modificările eritrolizei depăşesc capacitatea compensatoare a eritropoezei, sau invers, dacă modificările interesează de la început ambele procese şi acţionează în acelaşi sens, atunci eritropatia se decompensează: din potenţială devine actuală. După cum echilibrul s-a rupt în dauna eritrolizei sau a eritropoezei, se produc policitemii şi oligocitemii sau, pentru a folosi denumiri consacrate, poliglobulii şi anemii. În mod convenţional se vorbeşte de anemii chiar şi atunci când hiperdistrucţia eritrocitară este compensată.

Decompensarea hematologică diferă de cea clinică. De pildă, anemiile actuale, gata constituite din punctul de vedere al eritronului periferic sanitativ, pot rămîne mult timp clinic asimptomatice. Hipoxia, la care duce deficienţa funcţiei respiratoare a eritrocitului, poate fi un timp evitată — după cum a arătat Alekseev — prin mecanisme de adaptare:

1. Mărirea disocierii oxihemoglobinei, cu utilizarea mai intensă a O_2 de către ţesuturi.
2. Modificarea membranei lipoido a hematiei (indicele lipolitic colesterol/lecitină scade), pentru ca schimburile de gaze cu ţesuturile să se facă mai uşor.
3. Suplinirea parţială de către respiraţia anaerobă, pe seama glutationului.
4. Stimularea inimii de către produşii metabolici insuficient oxidaţi (minut-volumul creşte de la 4 la 8 litri).
5. Punerea în circulaţie a rezervelor sanguine (capilaroscopic, se constată intrarea în funcţiune a unui număr crescut de capilare).

Se citează cazuri în care hemoglobina a ajuns treptat la 15—20% şi bolnavul şi-a păstrat totuşi capacitatea de muncă.

Când exteriorizarea clinică s-a produs, unele semne trădează de asemenea efortul de compensare a anomaliei eritrocitare, depus în alte compartimente ale funcţiei respiratoare generale: tahipnee, tahicardie, sufluri funcţionale la inimă (din cauza vitezei mărite a curentului sanguin, la care se adaugă micşorarea viscozităţii sîngelui), uneori inimă hipertrofică.

După ce anomia a decompensat clinic, tabloul este bogat şi variat, căci insuficienţa aprovizionării cu oxigen se repercutează asupra întregului organism. Bolnavul devine palid, dispneic, subfebril (prin hipoxia centrilor termoreglatori), acuză stenocardie (mai ales bătrînii, cu coronare înguste), palpitaţii, extrasistole, ameţeli, astenie, lipotimii la eforturi, tulburări vizuale, auditive şi chiar psihice, în sfera intelectuală şi voliţională. Cu timpul, se poate ajunge la insuficienţă circulatorie manifestă, în patogenia căreia sînt cuprinse, alît anemia, cît şi miocardita distrofică consecutivă. Alături de creier şi de miocard, rinichii se dovedesc de asemenea sensibili la hipoxie, putînd prezenta infiltraţie grasă şi, tardiv, insuficienţă funcţională.

Scăderea presiunii oncotice a sîngelui determină oricînd apariţia unor edeme discrete, moi şi nedureroase.

În eritropatii interesarea seriei roşii este predominantă, dar de obicei nu exclusivă: în cazul anemiilor, există frecvent leucopenie şi trombopenie asociată, ceea ce conferă tabloului clinic un caracter încă şi mai complex (infecţii intercurente în legătură cu scăderea capacităţii de apărare etc.).

Variefatea simptomelor clinice impune un diagnostic diferenţial multilateral:

1. Cu unele forme de tuberculoză, de endocardită lentă, de bruceloză şi, în general, cu boli infecţioase cronice.
2. Cu unele intoxicaţii şi autointoxicaţii (anumite forme de uremie, de pildă).
3. Cu endocrinopatii, cum ar fi boala Addison sau mixedemul.
4. Cu insuficienţa cardiacă incipientă avînd alte origini decît anemia.
5. Cu afecţiuni vasculare care provoacă paloare etc.
6. Cu pseudoanemii, prin hidremie.

Sarcina clinicianului mai este îngreunată de faptul că unele din afecţiunile înşirate aci pot determina, la rîndul lor, anemii.

Într-adevăr, nu toate afecțiunile sistemului eritrocitar constituie tipuri clasice bine individualizate, în care tulburările sanguine să se afle pe primul plan (ca anemia Biermer, sau poliglobulia Vaquez, de exemplu). Dimpotrivă, cele mai multe eritropatii nu sînt clinic autonome, constituind pentru boala principală simple componente fiziopatologice (de exemplu anemia din unele boli ale rinichilor sau poliglobulia din anumite boli pulmonare). În acest sens, al preeminenței clinice — iar nu în sens etiologic — am putea vorbi de anemii primare și secundare.

Afecțiunile amintite în diagnosticul diferențial trebuie avute în vedere chiar și după ce a fost confirmată existența unei anemii primare, cu entitate clinică de sine stătătoare. Anemicii pot contracta, ca oricine, una din aceste boli. Dacă acest lucru survine într-o perioadă de remisiune, am putea fi ispitiți să credem că tratamentul a fost insuficient și că s-a produs o recidivă.

În clasificarea anemiilor au fost adoptate drept criterii: simptomatologia clinică, cea hematologică, patogenia și etiologia.

Hayem le împărțea în ușoare, mijlocii și grave, ceea ce nu ne orientează asupra naturii lor. În plus, anemiile ușoare se pot agrava și, mai rar, cele grave se pot atenua.

Sahli delimita anemiile hipo- de cele hipercrome, după cum indicele de culoare era sub- sau supraunitar. De cînd cantitatea de hemoglobină este raportată nu numai la numărul hematiilor, ci și la volumul lor mediu, s-a constatat că nu există hipercromia adevărată (saturația normală fiind și cea maximală) și că majoritatea anemiilor — chiar dintre cele aparent hipercrome — sînt în realitate hiposaturate (Iagnov și Dumitrescu). Chiar dacă ne-am ghida după indicele de culoare și nu după cel de saturație, anemiile hipercroma (tip

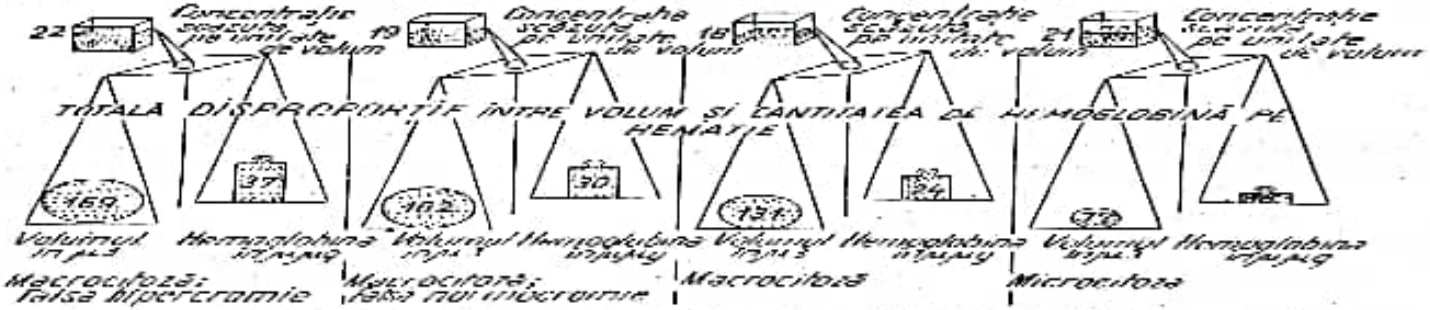


Fig. 43 — Simularea hiper- și a normocromiei în hipocromii adevărate (schemă după S. Iagnov și M. Dumitrescu).

Biermer) ar fi uneori greu de încadrat, putînd deveni, în perioadele de remisiune spontană sau terapeutică, normo- sau hipocrome.

Pappenheim deosebea anemii hemopatice și mielopatice, ținînd seama, în felul acesta, că sîngele și hemomedula formează o unitate funcțională.

După Ehrlich, anemiile trebuie divizate în plastice, diaplastice și aplastice. Accentuînd ideea de compensare medulară a procesului morbid pe care o include această clasificare, Duesburg vorbește de anemii hiper-, hipo- și aregenerative.

Vlados și Dultzin îmbină criteriul evolutiv cu cel morfologic. Pentru ei anemiile sînt de 4 categorii: regenerative normoblastice, hiporegenerative normoblastice, hiporegenerative macro- sau megaloblastice și aregenerative.

O serie de autori adoptă un criteriu patogenic. Kassirski şi Alekseev descriu anemii posthemoragice, hemolitice, prin deficit al hematopoezei, metaplazice şi mixte.

Alţi autori se situează pe un punct de vedere etiologic. Mai de mult anemiile erau clasificate în „secundare" şi „primare", după cum cauza lor era sau nu evidentă. Recent, Jean Bernard insistă asupra mecanismelor patogenice multiple prin care acţionează un acelaşi factor etiologic. Acest autor vorbeşte de anemii a căror cauză nu este bine cunoscută (Bier mer, reticuloză hemolitică icterigenă etc.) şi apoi de anemii digestive, carenţiale, infecţioase, parazitare, tumorale, gravidice etc. Koncealovski clasifică anemiile în posthemoragice, toxice şi „neclare".

În sfîrşit, alţi autori (Heilmeyer, Schittenhelm etc.) se conduc în clasificările lor după mai multe criterii.

După părerea noastră, criteriul trebuie să fie unic. Cel patogenic are un dublu avantaj: corespunde în bună măsură simptomatologiei hematologice, deci posibilităţilor de diagnostic, şi orientează tratamentul. În cele ce urmează vor fi prezentate aşadar următoarele grupuri de anemii: posthemoragică acută, hemolitice (prin distrugere crescută), feriprive (prin deficit al materialelor hemoglobinogenetice, al fierului în special), prin deficit al factorilor enzimatici de maturaţie, prin deficit de generare (distrugere sau înlocuire a sectorului eritropoetic al măduvei). În această ordine, se ţine implicit seama şi de capacitatea descrescîndă de regenerare a hemomedulei.

Pentru a sublinia că nu constituie entităţi clinice distincte, anemiile care însoţesc uneori „în surdină" anumite boli, de altă natură, nu vor fi prezentate separat în cadrul grupului respectiv. Cît despre cele cu individualitate clinică, ele vor fi precizate în paragrafele consacrate tipurilor de anemii.

În ultimul capitol vom înfăţişa, după acelaşi plan, poliglobuliile.

ANEMIILE

ANEMIA POSTHEMORAGICĂ ACUTĂ

Etio-patogenie. O plagă care sîngerează puternic, o hemoptizie, o hematemeză, o metroragie, o ruptură de sarcină extrauterină pot deopotrivă să provoace anemia posthemoragică acută. În cazul hemoragiilor interne, această anemie constituie uneori un element în plus pentru diagnosticul retrospectiv.

Indiferent de cauză, pierderea mare de sînge se manifestă la început prin oligemie, iar nu prin anemie. De-abia după ce revărsarea apei din ţesuturi a izbutit să corecteze oligemia, diluînd implicit elementele figurate, anemia devine aparentă.

Repararea acesteia din urmă nu se poate face numai pe seama rezervelor eritrocitare ale măduvei şi ale organelor de depozit sanguin. Ca atare, hematopoeza medulară se intensifică foarte mult şi dacă o nouă hemoragie se produce înainte ca anemia consecutivă celei precedente să se fi vindecat, se ivesc focare hematopoetice metaplazice şi în alte sectoare (splină, ganglioni limfatici etc.). Compensarea oligocitemiei din sîngele periferic se face pe toate cele 3 linii: megacariocitară, eritroblastică şi mieloblastică. Trombopoeza sporită ajută la oprirea hemoragiei. Maturaţia eritroblaştilor reclamă mobilizarea fierului de rezervă. Încă înainte de restabilirea elementelor figurate începe înlocuirea proteinelor pierdute.

Simptomatologie. În prima fază, de oligemie, simptomele sînt de şoc şi de anoxemie acută a centrilor nervoşi: paloare, sudori reci, cianoză, hipotermie, puls accelerat şi filiform, hipotensiune arterială, ameţeli şi vîjîituri puternice în urechi, tulburări de vedere care merg pînă la amauroză, vărsături, convulsii, comă.

Scanned with OKEN Scanner

O dată reumplerea — spontană şi terapeutică — a aparatului circulator realizată, semnele dramatice din prima fază sînt înlocuite cu cele banale, ale oricărei anemii. Cifra cea mai joasă a hemoglobinei permite calcularea aproximativă a cantităţii de sînge pierdut (ţinînd seama că volumul mediu al sîngelui formează circa 8% din greutatea corpului). O hemoglobină de 40% indică o pierdere de aproximativ 3 litri de sînge, iar una de 10%, o pierdere de aproximativ 9/10 din sîngele total.

Eritrocitemia se reduce paralel pentru ca apoi indicele de culoare să scadă, dat fiind că, în mod obişnuit, rezervele de fier se epuizează mai rapid decît puterea de regenerare a organului sanguinoformator. Hemoglobinogeneza rămîne în urma eritropoezei.

Simptomele clinice corespunzătoare sînt relativ intense, deoarece instalarea bruscă a deficienţei funcţiei respiratoare a hematiei nu a dat răgazul mecanismelor de adaptare să intervină.

Înainte ca hematiile să reînceapă a se înmulţi, se produce o criză reticulocitară; ea ţine cîteva zile şi poate ajunge la 50%. Apoi se ivesc uneori eritrocite cu granulaţii bazofile, iar volumul mediu al globulului roşu se măreşte. În ceea ce priveşte această macrocitoză, unii autori nu o consideră ca pe o expresie a neoformării precipitate, ci ca pe o tulburare provocată de înmulţirea fenolilor din plasmă după hemoragiile mari.

Leucocitele, împuţinate şi ele, ajung în timpul crizei reticulocitare să depăşească cifra normală şi să sufere o deviere la stînga.

Trombocitele se împuţinează şi ele la început, pentru ca în faza de reparaţie să sporească pînă la 1 000 000 pe mm^3; în consecinţă, timpul de sîngerare se scurtează deseori.

Mielograma arată proliferare puternică în toate seriile. Criza eritroblastică este scurtă şi intensă. Ea ţine cîteva ore şi o precedă pe cea reticulară din periferie.

Evoluţie şi prognostic. Primejdia principală o constituie oligemia şi nu anemia. Se poate chiar spune că apariţia anemiei este de prognostic imediat bun, căci traduce compensarea volemiei, însoţindu-se de altfel de amendarea simptomelor circulatoare iniţiale.

Studiile experimentale au arătat că aportul apei tisulare durează pînă în ziua a cincea de la hemoragie şi că în acest timp prognosticul *quoad vitam* se îmbunătăţeşte, deşi numărul de eritrocite şi hemoglobina scad progresiv.

În ceea ce priveşte perspectiva de reparare ulterioară a anemiei, ea este favorabilă, dacă accidentul hemoragic s-a produs la un individ cu reactivitate normală, sistem neuroendocrin echilibrat, stare bună de nutriţie, capacitate medulară păstrată, stocuri marţiale intacte.

Cînd hemoragiile se repetă, resursele organismului sînt depăşite: crizele de regenerare sanguină se estompează, hematiile devin microcitare, indicele de saturaţie scade, anemia posthemoragică tinde să se cronicizeze.

Tratament. În prima fază, perfuziile de ser artificial, plasmă şi sînge au menirea principală de a reumple patul vascular, dat fiind că aportul lichidelor tisulare este mai lent şi uneori insuficient, iar vasconstricţia spontană sau produsă farmacodinamic nu este de obicei capabilă să menţină indici circulatori normali.

Într-o serie de cazuri, încercarea de a înlocui sîngele pierdut este aleatorie, dacă nu se intervine chirurgical pentru oprirea hemoragiei. În anumite hemoragii interne, greu abordabile chirurgical, trebuie să avem în vedere că o mărire prea bruscă a presiunii sanguine le-ar putea accentua. În acest caz, hemotransfuziile mici şi repetate (200—300 ml), cu acţiune hemostatică, sînt de preferat celor masive (800—1 000 ml).

În faza a doua, de anemie, terapia marţială grăbeşte regenerarea eritrocitelor. O hemoragie de 3 litri, de pildă, înseamnă o pierdere de 1 500 mg fier, pe care alimentaţia obişnuită nu l-ar putea înlocui decît în 6—12 luni. Necesitatea acestei terapii este încă şi mai mare la bătrîni şi la femei (în special în cursul sarcinii şi al lactaţiei). Ea trebuie continuată

pînă la normalizarea deplină a tabloului morfologic sanguin şi a sideremiei. Dieta trebuie să conţină de asemenea materiale hematopoetice (fier, aminoacizi, vitamine), deci să fie bogată în ficat, carne, legume proaspete, fructe etc. Grăsimile sînt contraindicate, întrucît influenţează negativ eritropoeza (maximum 40 g pe zi).

ANEMII HEMOLITICE

Consideraţii generale. Pentru a-şi îndeplini funcţia de transportor al oxigenului, hematia are de străbătut neîncetat un drum lung şi întortochiat. Pentru a-şi păstra forma de disc biconcav — optimă din punct de vedere funcţional — este necesară perfecta integritate a membranei sale. Această integritate depinde de o serie întreagă de condiţii plasmatice: raportul dintre colesterină şi lecitină, conţinutul în proteine (îndeosebi în globuline), presiunea parţială a oxigenului şi bioxidului de carbon, concentraţia ionilor de hidrogen, echilibrul între diverse substanţe litice şi antilitice existente în mod normal, calibrul capilarelor şi mai ales al anumitor zone de îngustare, viteza curentului sanguin etc.

Astfel se explică de ce 1% din totalul eritrocitelor ajung zilnic inutilizabile şi trebuie înlocuite de altele tinere, reticulare, pe care sectorul eritropoetic al măduvei sanguinoformatoare le produce neîncetat.

Membrana eritrocitului îmbătrînit nu poate împiedica apa din plasmă să năvălească în interiorul său. Un asemenea eritrocit se comportă în mediul izotonic normal ca într-o soluţie hipotonică: se umflă (devine sferic) şi, în cele din urmă, se sparge.

Sferocitele au plasticitatea scăzută şi nu se mai pot strecura prin porţiunea terminală — mai îngustă decît diametrul globular — a sinusurilor splenice. La distrugerea hematiilor în splină mai contribuie stagnarea sîngelui („endopauză") şi acidificarea consecutivă, producerea de substanţe litice şi fagocitoza exercitată de către sistemul reticulo-histiocitar bogat reprezentat etc. Cercetările experimentale au arătat că splina nu se mărgineşte să selecţioneze şi să sechestreze sferocitele, ci este capabilă să determine şi formarea lor.

Din hemoglobina eliberată prin spargerea eritrocitelor senile se formează hemosiderină, din care găsim urme în ficatul şi splina normală. Cea mai mare parte se transformă însă, prin pierderea fierului, în bilirubină. Aceasta din urmă circulă conjugată cu o proteină, din care pricină nu reacţionează decît foarte le .t cu diazoreactivul Hijmans van den Bergh — reacţia este „indirectă". Bilirubina „indirectă" nu poate trece în urină. În schimb, ficatul o desparte de proteină. Bilirubina devine astfel „directă" şi se elimină cu bila în intestin, unde se transformă în stercobilinogen, care colorează fecalele, sau urobilinogen, care se absoarbe, în parte revenind la ficat şi în parte excretîndu-se urinar. Deşeuri urinare ale catabolismului hemoglobinic mai sînt uroeritrina şi urocromul.

Produşii de liză eritrocitară par să excite eritropoeza, contribuind, în cadrul funcţiilor neuro-umorale de integrare, la asigurarea echilibrului dintre producerea şi distrugerea hematiilor.

Etiologia. Hemoliza excesivă a fost semnalată într-un număr foarte mare de împrejurări, ceea ce sugerează extrema complexitate şi susceptibilitate a mecanismului normal de distrugere eritrocitară.

Factori parazitari, bacterieni şi virali. Se cunosc de mult febra bilioasă hemoglobinurică şi alte manifestări hemolitice la paludici. Ele au mai fost semnalate în leishmanioză, tripanosomiază, filarioză. Sifilisul, mai ales congenital, este de asemenea cunoscut în acest sens şi tratamentul antiluetic s-a dovedit uneori capabil să corecteze anumite procese hemolitice.

Au mai fost citate hemolize produse de micobacteria tuberculozei (Bîkova), vibrionul holeric, diverşi anaerobi, bacilul tific, colibacil (Nanu-Muscel, Ionescu şi Walter), streptococ,

stafilococ (Balmuş) etc. Cu toxină colibacilară şi cu filtrat de cultură de bacili tifici au fost produse anemii hemolitice experimentale. Importanţa infecţiilor enterogene în general a fost relevată de Lupu şi Brauner.

Dintre viroze, au fost puse în cauză mononucleoza infecţioasă, hepatita epidemică şi, mai ales, pneumonia atipică.

Factori toxici exogeni. Hemoliza este implicată în foarte numeroase intoxicaţii acute şi cronice, din care le citǎm pe cele cu: extract de *filix mas*, atebrină, chinină, unele narcotice, benzedrină, criogenină (Frumina), fenacetină, sulfamide, anestezină, rezorcină, clorat de potasiu, fenilhidrazină, tricloretilen, acetanilide, arsine, nitrobenzeni, toluilendiamină, parafenilendiamină, hidrogen arseniat, metale grele. Mai recent s-au descris fenomene hemolitice la lucrătorii din fabricile de nylon: ele au fost atribuite acidului adipinic, hexametilendiaminei, nitriţilor. Bine şi de mult cunoscută este anemia saturnină.

Există şi toxice hemolitice vegetale (saponine, ricine, polen de *Vicia fava*) şi animale (venin de păianjen, de scorpioni, de cobră etc.).

Factori toxici endogeni. În toxicoza gravidică şi în nefropatiile uremigene se citează anemii, în a căror patogenie există o importantă componentă hemolitică. Ultrafiltratele serurilor recoltate de la uremici produc, la iepure, uşoară hemoliză.

În arsurile întinse iau naştere cataboliţi care alterează intravascular membrana eritrocitelor. În leucocite, Demidova, Maslenikova, Kacianova, Gordienko au descris granulaţii toxice nespecifice.

Factori fizici. Prin intermediul unor perturbări umorale pot fragiliza globulele roşii radiaţiile gamma, lumina intensă şi, mai ales, frigul.

Alţi factori. Heilmeyer susţine că, dacă s-ar efectua sistematic testele respective, s-ar constata prezenţa unei hipereritrolize latente în marea majoritate a bolilor celor mai diverse. Vom aminti, dintre cele mai cunoscute, cancerul, leucozele, bolile colagenului, tumorile ovariene.

Patogenie. Anemiile hemolitice care se produc în mod aparent autonom, în afara imprejurărilor citate, fără o etiologie evidentă, au atras atenţia asupra substratului patogenic intim al acestor procese morbide.

Distrugerea directă este plauzibilă într-o serie de intoxicaţii. În altele însă, şi mai ales în infecţii, se admite că acţiunea se exercită prin intermediul mecanismelor imune şi autoimune.

Cauza formării anticorpilor rămîne încă destul de obscură. Se afirmă de unii că mecanismul principal de producere a lor îl constituie alterarea suprafeţei eritrocitelor, iar de alţii, că prioritatea o au ţesuturile formatoare de anticorpi, în cadrul formării unor proteine plasmatice anormale de către celulele reticulo-histiocitare, limfocite şi plasmocite.

S-au pus astfel în evidenţă numeroşi anticorpi litici, care, în anumite condiţii, scad rezistenţa membranei eritrocitare la frecare şi coliziuni, o sensibilizează faţă de alexină sau o prepară, ca o opsonină, pentru eritrofagie.

Autoimunizarea produsă în urma alterării de proteine tisulare (hematii distruse, leziuni vasculare, procese alergice) ar fi responsabilă de prezenţa unor hemaglutinine, de eficienţa altora. Fapt este că hematiile, după aglutinare, sînt mai vulnerabile la traumatismul mecanic circulator. Alteori, aglutininele se comportă, după aglutinare, într-un al doilea timp, ca şi lizinele.

Anticorpii blocanţi, descrişi de Loutit, au şi ei proprietatea de a scădea rezistenţa mecanică a globulului.

Este verosimil că şi stările alergice au o oarecare importanţă. Ingerarea sau inhalarea polenului de *Vicia fava*, de pildă, pare să nu acţioneze toxic, ci alergic.

Scanned with OKEN Scanner

Unii dintre factorii etiologici enumerați par să creeze condiții prielnice pentru acțiunea anumitor anticorpi. De exemplu, frigul permite acțiunea unor aglutinine active doar la temperaturi scăzute. Titrul lor crește într-o serie întreagă de afecțiuni (de la 1/4—1/8, cît este în mod normal, poate ajunge pînă la 1/32 000), ca: pneumonia atipică, mononucleoza infecțioasă, hepatita epidemică, malaria, tripanosomiaza, bolile colagenului, leucozele, sarcoleucozele, anemia Biermer, sindromul Banti, cirozele hepatice, colangita, nefropatiile uremigene, emboliile pulmonare, flebotrombozele, trombangeita obliterantă, sindromele vasculare periferice, intoxicațiile cu sulfamide etc.

Indiferent de originea procesului hemolitic, splina este obligată la hiperactivitate, pentru a putea reține și distruge extravascular prisosul de eritrocite fragile. După toate probabilitățile, ea constituie însă și o verigă obligatorie în lanțul patogenic al anemiilor hemolitice. Acest lucru îl sugerează existența unui hipersplenism hemolitic într-o serie de afecțiuni splenice vădite: ciroze splenomegalice, tromboza venei splenice, sindrom Banti etc. Acțiunea sa locală, extravasculară, a fost demonstrată experimental. Diaz, de pildă, a injectat 200 ml plasmă, provenită de la bolnavii de reticuloză hemolitică icterigenă, la sănătoși și a obținut modificările morfologice caracteristice ale eritrocitului; dacă indivizii sănătoși fuseseră anterior splenectomizați din alte motive (ruptură traumatică de splină etc.), efectul era negativ.

Se mai descriu, în hipersplenismul hemolitic, diverse corelații endocrine cu: acromegalia, infantilismul genital, hipotireozele etc.

O serie de anemii hemolitice, aparent autonome, cunosc o incidență ridicată în anumite familii, regiuni geografice etc. Grupul anemiilor considerate drept constituționale și ereditare se restrînge însă din ce în ce mai mult, pe măsură ce se pune în evidență rolul anticorpilor, temperaturii, acidității mediului intern, carenței unor factori coloidali de protecție (Fürchgott și Ponder) etc. Ceva mai mult, devine tot mai vădit că alterările eritrocitare nu intervin cel mai adesea la nivelul hemomedulei, ci de-abia în sîngele circulant. Împărțirea anemiilor hemolitice, asupra căreia mai stăruie încă numeroși hematologi, în corpusculare și extracorpusculare, ni se pare deci arbitrară.

Anemiile hemolitice sînt rareori pure din punct de vedere patogenic. O bună parte din toxicii hemolitici (de exemplu, cei din seria aromatică) produc concomitent hipoplazii medulare. Plumbul ar împiedica încorporarea fierului la protoporfirină (Vanotti) și metabolismul „principiului antianemic". Această din urmă acțiune o mai au unele infecții hemolitice (colibaciloză etc.) și toxicoza gravidică. Pe de altă parte, hipersplenismul se poate repercuta și asupra maturației și citodiabazei eritroblaștilor din măduvă, după cum poate afecta simultan granulo- și trombopoeza.

Simptomatologie. Anemia — în sensul restrictiv de împuținare a eritrocitelor și hemoglobinei — nu este obligatorie în procesele hemolitice. Ea nu apare decît dacă hemoliza, extrem de intensă, a depășit capacitatea de compensare a organului sanguinoformator sau dacă însăși această capacitate este redusă patologic. Uneori bolnavul nu trece niciodată în stadiul de anemie actuală, propriu-zisă. De aceea, Alekseev preferă să vorbească de boală, iar nu de anemie hemolitică.

Decompensarea survine de obicei — cu o măduvă normală — de-abia atunci cînd hemodistrucția a întrecut de șase ori normalul.

Anemia hemolitică potențială 1. Clinic, un prim semn de prezumție îl constituie splenomegalia. Consistența splinei este de obicei moale și s-au citat chiar, cu titlu de complicații, rupturi ale ei.

Icterul discret, apărut insidios, cu o stare generală relativ bună, traduce sporul de bilirubină indirectă, a cărei concentrație a devenit prea mare pentru a fi eliminată la timp. Scaunele sînt pleiocrome. Același aspect îl are, la sondajul duodenal, bila hepatică. Icterul

Scanned with OKEN Scanner

survine de obicei cînd hemoliza a întrecut de 4 ori normalul. Ficatul, obligat să excrete acest surplus pigmentar, este adesea uşor mărit şi poate da semne de insuficienţă discretă, mai ales dacă, din cauza anemiei, este privat de oxigen. Policolia duce cîteodată la tromboze biliare, cu dureri în hipocondrul drept. Nu este exclusă nici posibilitatea formării unei adevărate litiaze pigmentare. După cum se vede, icterul, iniţial hemolitic, poate deveni în acelaşi timp hepatic şi chiar mecanic.

Modificările scheletice sînt frecvente şi erau altădată considerate drept ereditare. În realitate, ele exprimă dezvoltarea hemomedulei în dauna ţesutului osos, intensă atunci cînd procesul hemolitic este puternic şi continuu. Deformaţiile osoase se produc la copii, în perioadele de creştere, înainte ca osificarea să se fi terminat. Craniul capătă formă de turn, baza nasului se lăţeşte, oasele malare proemină, pe radiografii straturile corticale sînt subţiate, iar canalele medulare lărgite.

Bolnavii prezintă uneori tulburări trofice diverse, tegumentare în special. Ele ţin probabil de faptul că substanţele necesare metabolismului ţesuturilor respective sînt cheltuite de uriaşa regenerare eritroidă.

2. Simptomatologia hematologică este mai caracteristică. Viaţa medie a eritrocitelor este scurtată. Mecanismul patogenic al hiperhemolizei fiind variat, testele uzuale de rezistenţă globulară *in vitro* (în soluţii hipotonice, saponină etc.) nu sînt însă totdeauna pozitive. Tot astfel, cercetarea diverşilor anticorpi cunoscuţi dă rezultate variate, după natura bolii respective.

În toate cazurile există, însă, modificări morfologice ale eritrocitelor. Anizocitoza este frecventă, cu predominanţa microcitelor (volum mediu de circa 60 microni cubici) şi deci cu index de culoare scăzut. Macrocitoza şi hipercromia trădează o patogenie mixtă.

Cel mai adesea, indicele de sfericitate creşte. Reticulocitele (ca şi eritroblaştii) nu prezintă aspecte corespunzătoare (Dameshek). În soluţii hipertonice sau plasmă normală, sferocitoza dispare. Ea nu exprimă decît exagerarea procentuală a unui fenomen normal, prealabil eritrolizei totale. Sferocitele au o slabă tendinţă la aglutinare, nu formează fişicuri (Albiţki, 1883) şi, în consecinţă, V.S.H. este adesea încetinită.

Mai rar, forma eritrocitului devine bizară: ovalară (ovalocite sau eliptocite), ori falciformă (drepanocite).

În măsura în care hemoliza are loc intravascular, hemoglobina apare liberă în plasmă. Bilirubinemia indirectă creşte şi, o dată cu ea, stercobilinogenul şi urobilinogenul, indiferent de sediul hemolizei.

Reticulocitemia este de 5—60%, direct proporţională cu efortul regenerator. Ea constituie, alături de hiperbilirubinemie, semnul cel mai precoce şi mai constant.

Policromazia, leucocitoza, cu neutrofilie şi deviere la stînga, atestă de asemenea hiperactivitatea medulară. În acelaşi sens a fost interpretată prezenţa punctaţiei bazofile a hematiilor. Ea ar depinde, în ultimă analiză, de prezenţa acidului pentozonucleic (Dustin).

Mielograma arată elemente nucleate în număr mult sporit pe milimetrul cub. Raportul dintre elementele roşii şi cele albe este crescut. Printre eritroblaşti predomină cei ortocromatofili. Indexul de maturaţie este prin urmare normal. Curba cariometrică eritroblastică este supradenivelată şi ascuţită, indicînd un debit eritropoetic mărit şi un ritm al mitogenezei accelerat. Indexul mitozelor este de circa 8%. Puncţia diafizelor osoase, a splinei sau ficatului arată metaplazie „roşie".

Anemia hemolitică actuală. De astă dată numărul eritrocitelor pe milimetrul cub scade.

Faţă de stadiul anterior, eritroliza este mai intensă sau eritropoeza este mai slabă. În această ultimă eventulitate, hiperreticulocitemia se atenuează. Procentul de reticulocite se menţine totuşi adesea ridicat, dată fiind oligocitemia, prin reticuloconcentrare (Iagnov,

Dumitrescu şi Dimitriu). Numărul lor real, global, scade însă. Concomitent, locul leucocitozei îl ia leucopenia, al neutrofilei, limfocitoza relativă. Mielograma indică cu şi mai multă claritate dacă măduva tinde spre epuizare sau a fost afectată concomitent de agentul patogen.

Hemoliza paroxistică intravasculară poate surveni pe fondul unui tablou sanguin normal sau al unor anemii hemolitice cronice. Ea a fost citată în: reticuloza hemolitică icterigenă, anemia mediteraneană, drepanocitoză, graviditate, arsuri grave, intoxicaţii, incompatibilităţi transfuzionale etc.

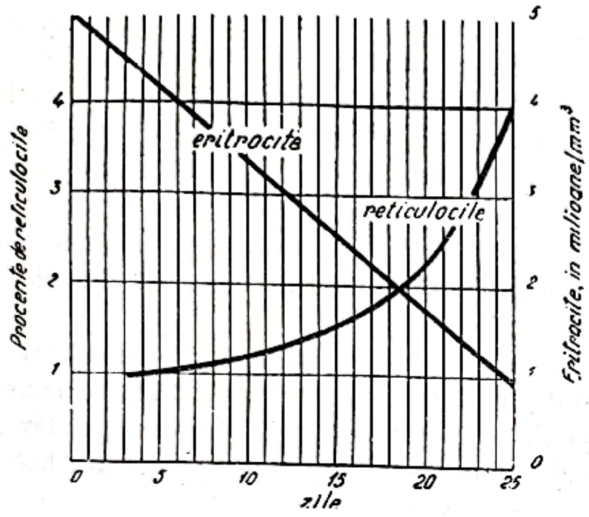


Fig. 44 — Fenomenul reticuloconcentraţiei (reprezentare grafică) după S. Iagnov, M. Dumitrescu şi O. Dimitriu.

Dacă eliberarea hemoglobinei este masivă şi concentraţia ei creşte de 30 de ori (de la 5 la 150 mg%), atunci pragul renal este depăşit şi apare hemoglobinuria.

Bolnavul are frison şi apoi febră de intensitate variabilă, greaţă mergînd pînă la vărsături, tahicardie, hipertensiune arterială, apoi hipotensiune şi chiar colaps. La sfîrşitul accesului, el emite o mică cantitate de urină tulbure, brun-roşiatică sau chiar neagră, bogată în hemoglobină şi albumină. Ulterior urina devine mai abundentă şi de un roşu deschis. Totul durează circa 24 de ore. Este posibilă obstruarea tubilor renali, cu anurie şi exitus.

Hemoglobinuria, în afara hemolizei paroxistice, deci fără semnele clinice alarmante descrise, este rară şi ţine de imposibilitatea transformării în bilirubină a hemoglobinei sau de scăderea pragului ei renal. Apariţia hemoglobinuriei depinde şi de teritoriul vascular în care s-a produs hemoliza paroxistică. Dacă sediul acesteia au fost vasele renale, hemoglobinuria se produce mai uşor. De altfel, se citează eliminări urinare abundente de hemoglobină în nefrite, infarcte renale, ca şi după cisto- şi ureteroscopii (hemoglobirurie angioneurotică).

Diagnostic diferenţial. Varietatea manifestărilor clinice ale anemiilor hemolitice creează numeroase probleme de diagnostic diferenţial.

Cînd icterul hemolitic este prezent, se impune cercetarea ficatului şi a căilor biliare pentru a elimina eventualitatea unor ictere de altă natură. Colalemia normală şi lipsa sărurilor biliare, ca şi a bilirubinei din urină, în ciuda hiperurobilinuriei mult crescute, sînt caracteristice.

În cazul coafectării hemomedulei şi al macrocitozei consecutive, se vor efectua mielograma, sondajul gastric, examenul neurologic şi, la rigoare, hepatoterapia de probă, pentru a elimina eventualitatea unei anemii produse în mod exclusiv prin deficit al factorilor de maturaţie.

Splenomegalia şi hipersplenismul, implicate în măsură variabilă în patogenia anemiilor hemolitice, se însoţesc alteori de împuţinarea mai accentuată a trombocitelor sau chiar a leucocitelor.

În accesele hemolitice acute, diagnosticul diferenţial se face în primul rînd cu abdomenul acut şi anumite intoxicaţii, septicemii, febra tifoidă etc.

Hemoglobinuria neparoxistică nu trebuie confundată cu mioglobinuria care se poate produce la paralitici, cu degenerescenţă musculară.

Tratament. În punerea indicaţiei de splenectomie, la bolnavii cu reticuloză hemolitică icterigenă, se va ţine seama de forma evolutivă a bolii. Defectul eritrocitar este foarte

Scanned with OKEN Scanner

adesea compatibil cu o existență normală și îndelungată, de zeci de ani. Dacă, însă, se produc crize hemolitice grave sau este amenințată dezvoltarea normală a copilului, nu vom pregeta să extirpăm splina, cu atît mai mult cu cît hipersplenismul hemolitic conține o primejdie potențială și pentru granulo- sau trombopoeză. Este preferabil ca operația să se facă înainte de apariția perisplenitei, care ar îngreuna-o din punct de vedere tehnic.

Dacă există spline supranumerare, se pot produce recidive ale bolii, chiar după ani de la operație.

În general, rezultatul este cu atît mai slab cu cît tulburarea afectează în mai mare măsură totalitatea sistemului reticulo-histiocitar. De obicei rezistența globulară se menține micșorată, microsferocitoza și hiperbilirubinemia indirectă persistă. Chiar și icterul poate să reapară. Anemia însă nu revine și, mai ales, crizele hemolitice dispar. La copii, creșterea este reluată.

În talasanemie și în anemia hemolitică macrocitară splenectomia nu dă rezultate.

În anemia ovalocitară, în cea drepanocitară, în hemoglobinuria paroxistică nocturnă înlăturarea splinei dă uneori rezultate bune.

În anemia hemolitică prin anticorpi blocanți de tip Loutit radioterapia splinei a fost aplicată cu rezultate încurajatoare.

Hemotransfuzia unică dă rezultate spectaculoase în anemia acută de tip Lederer-Brill, probabil prin inactivarea lizinelor de către serul uman normal.

Transfuziile mici și repetate sînt recomandate, pentru efectele lor superioare splenectomiei, în anemia de tip Marchiafava.

Transfuziile de sînge constituie principalul tratament paliativ în anemiile hemolitice prin toxici exogeni și în cea gravidică. Soluționarea acestor anemii implică însă înlăturarea toxicului și, respectiv, întreruperea sarcinii.

În formele grave ale reticulozei hemolitice icterigene, transfuzia sanguină poate fi încercată, dar cu prudență, dat fiind riscul unei hemolize fulgerătoare a hematiilor donatorului (mai ales la a doua transfuzie).

În general, pentru prevenirea crizelor în această afecțiune, se vor evita oboselile, emoțiile, infecțiile intercurente.

Mijloace terapeutice adjuvante sînt extractul de ficat în anemia saturnină și în cea gravidică, nicotinamida în anemia saturnină, extractul tiroidian în hemolizele „la rece", citocromul B în anemia fenilhidrazinică (Benkö), metionina în cea sulfamidică (Gajdos).

Pentru oprirea accesului de hemoglobinurie *a frigore* s-au încercat autohemoterapia, alcalinele, colesterina și, cu efecte mai nete, vitamina C (100 mg i. v.).

În anemia mediteraneană (în care splenectomia, transfuziile, acidul nicotinic nu au dat decît efecte cel mult tranzitorii), cobaltul determină o remisiune ceva mai durabilă (10—30 mg i. v.).

TIPURI DE ANEMII HEMOLITICE

Din expunerea datelor etio-patogenice rezultă că, într-o serie de afecțiuni bine determinate, hemoliza nu constituie decît un element fiziopatologic în plus, mai mult sau mai puțin evident.

Chiar dacă procesul hemolitic trece pe primul plan, aceasta nu-i conferă totdeauna o individualitate clinică sau hematologică bine definită.

Hemoliza produsă de incompatibilitatea transfuzională, de exemplu, nu are o fizionomie clinică proprie, în afara faptului că se ivește într-o împrejurare specială.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru anemia produsă de toxici oxidanţi sau pentru cea saturnină, corpusculii intraeritrocitari Heinz şi, respectiv, punctaţia bazofilă a eritrocitelor nu constituie, aşa cum s-a crezut într-o vreme, semne patognomonice. Anticorpii blocanţi, descrişi de Loutit, pot provoca anemii hemolitice, dar fără a le conferi o expresie clinică proprie.

Pe de altă parte, un acelaşi factor etiologic sau un acelaşi mecanism patogenic poate duce la manifestări clinico-hematologice diferite. Malaria, de exemplu, produce uneori hemoglobinurii, alteori icter hemolitic ş.a.m.d.

Vom aminti deci, în acest paragraf, numai acele anemii hemolitice în care tulburarea eritrocitară stă pe primul plan şi cărora, atît etio-patogenia, cît şi simptomatologia le conferă o oarecare autonomie.

RETICULOZA HEMOLITICĂ ICTERIGENĂ

Etiologia este neclară. Numeroşi autori o consideră ereditară sau constituţională („icter hemolitic congenital", „anemie hemolitică constituţională"). Unii au incriminat sifilisul, malaria etc.

Din punct de vedere patogenic, se ştie că intervine hiperactivitatea sistemului reticulohistiocitar (de unde şi denumirea actuală), a celui splenic în special, cu hemoliză mai mult extravasculară şi cu formare de imunohemolizine. Extractele splenice provenite de la bolnavi lizează eritrocitele indivizilor sănătoşi. Originea hemolitică a bolii a fost întrezărită încă din 1871, de Vaulair şi Masius.

Din punct de vedere hematologic sînt caracteristice scăderea rezistenţei eritrocitare şi microcitoza, puse în evidenţă de Minkowsky (1900) şi de Chauffard (1907). Sferocitoza, descrisă de Adler şi Naegeli (1918), a dus la denumirea de „anemie sferocitară". Celelalte semne sînt hiperreticulocitemia, o uşoară hiperbilirubinemie indirectă şi, din punct de vedere medular, hiperplazia cu predominanţă a eritroblaştilor şi cu accelerare mitogenetică.

În unele cazuri, boala nu depăşeşte niciodată acest stadiu latent, de compensare. Alteori (2/3 din cazuri), hemoliza devine mai intensă şi se iveşte icterul. Starea generală rămîne totuşi bună şi s-a spus, pe bună dreptate, că individul este „mai mult icteric decît bolnav".

Dacă se formează trombi biliari, sînt posibile durerile în hipocondrul drept.

Anemia, o dată produsă, se poate intensifica brusc, fie prin exagerarea hemolizei, fie prin inhibarea concomitentă a măduvei. Reticulocitele tind să dispară din sînge, în măduvă predomină proeritroblaştii, bolnavul are astenie, greţuri, colici, diaree, icter mai accentuat. Durerea abdominală poate deveni extrem de violentă, în urma măririi bruşte a splinei, care-şi destinde capsula. Asemenea „crize hemolitice" survin la frig, oboseală, emoţii, în caz de sarcină, infecţii intercurente etc. În aceste împrejurări, hipersplenismul s-ar agrava, s-ar forma autohemolizine etc. Bacivarov a descris crize fulminante, cu hemoglobinurie masivă.

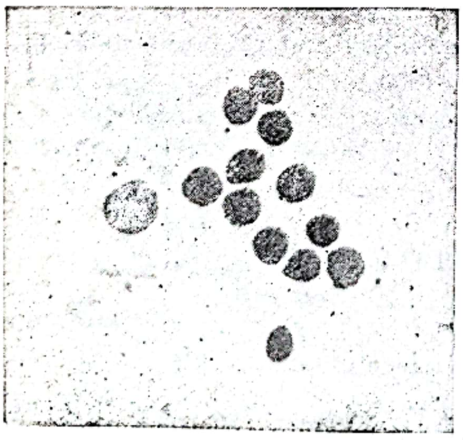


Fig. 45 — Sînge periferic într-o reticuloză hemolitică icterigenă; microcitoză (în stînga, un normocit) (microfotografie).

Reticuloza hemolitică icterigenă care apare *la vîrsta adultă* (Hayem şi Widal) constituie poate, uneori, trecerea bolii, sub influenţa împrejurărilor amintite mai sus, din stadiul de latenţă, în cel clinic manifest.

Mai des afecțiunea se ivește din copilărie, ceea ce are drept urmare deformarea oaselor și tulburarea creșterii.

S-au mai descris diverse alte leziuni, cărora Tareev și Vogralik le atribuie o origine neuro-distrofică: ulcere gambiere, poli- și bradidactilie, deformații ale gingiilor, dinților, pavilionului urechii, otoscleroză, coloratie diferită a celor două irisuri.

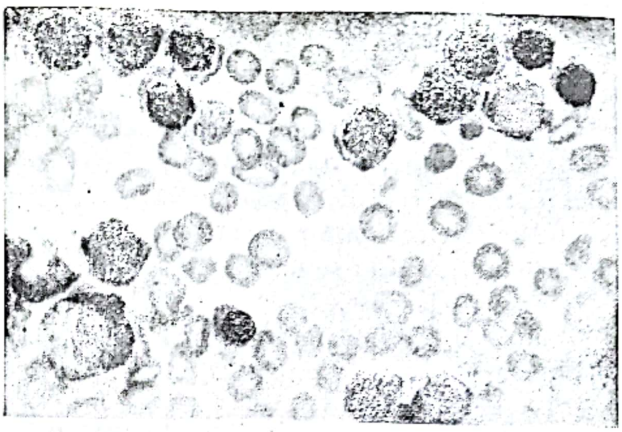


Fig. 46—Aspectul medular într-o reticuloză hemolitică icterigenă: regenerare normoblastică (microfotografie).

TALASANEMIA

Talasanemia sau talasemia a fost descoperită de Cooley în rîndul populației din țările mediteraneene („anemie mediteraneană"). Pontoni, Kaminopetros, Panof, Bywaters ș.a. au descris-o de asemenea. Cazuri rare au fost semnalate și în țări depărtate de bazinul Mediteranei. La noi au fost publicate cazuri sporadice, de către Rusescu, Brauner, Roibașu, și Kondi.

Unii cercetători au subliniat faptul că o parte din bolnavi provin din regiuni impaludate și că în sîngele lor s-a găsit hematozoarul palustru.

Jean Bernard ridică problema unei înrudiri cu reticuloza hemolitică icterigenă.

Semnele de hemoliză sînt vădite. Cooley descrie o adevărată fragmentare a eritrocitelor, care apoi ar fi fagocitate. După Fanconi, intervine o tulburare în metabolismul hemoglobinei. Persistența hemoglobinei F ar duce la o îngreunare a includerii fierului în protoporfirină, de unde sideremie crescută. De asemenea, după Fieschi și Astaldi, tulburarea ar fi inițial medulară, și nu periferică. Acești autori constată că eritrocitele de om sănătos nu sînt lizate de serul bolnavilor de talasanemie. În schimb, în culturi de măduvă, ei găsesc o inhibare a dezvoltării eritroblaștilor în stadiul ortocromatofil. Indexul de maturație este deci normal, ceea ce subliniază implicit necesitatea studiului cariometric. Hematiile nucleate, imperfecte, aruncate prematur în circulație, ar fi apoi distruse mult mai repede decît cele normale. Di Guglielmo apropie talasanemia de leucoze.

Boala afectează de obicei copiii mici, între 1½ și 8 ani. Formele mai ușoare, apărute la vîrsta adultă, între 30 și 35 de ani (Dameshek, Wintrobe), sînt rare.

Copiii au pielea galben-palidă, figura ascetică și sînt în general emaciați. Abdomenul este mare și, la examenul obiectiv, se constată splenomegalie marcată. Evoluția este progresivă, cu febră, rezistență micșorată la infecții, hepatomegalie și, din al doilea an de boală, modificări scheletice, mai accentuate decît în reticuloza hemolitică icterigenă.

Radiografiile oaselor arată subțierea compactei, osteoporoză, excavații neregulate, striații care la nivelul craniului iau un aspect bizar, de perie. Consecutiv, creșterea este oprită („infantilism hematic").

În cursul crizelor hemolitice mari sînt posibile flebotrombozele, mai ales în teritoriul port.

Sfîrșitul este de obicei letal.

Examenul hematologic relevă o anizocitoză extrem de accentuată. Diametrele hematiilor variază între 3 și 15 microni. Volumul mediu este micșorat. Indicele de culoare este subunitar. Se remarcă anizocromie și un aspect particular al eritrocitelor, de „semn de tras la țintă".

Poikilocitoza (cu oarecare eliptocitoză) este marcată, mai ales în eritropatia descrisă de Rietti, Greppi și Micheli, considerată ca o varietate a talasanemiei.

Scanned with OKEN Scanner

Spre deosebire de celelalte anemii hemolitice, în care eritroblaştii nu se ivesc periferic decît în perioadele paroxistice, aci eritroblastoza este permanentă şi ajunge la un număr de 100 000 elemente pe mm³.

Se mai remarcă hiperreticulocitemie şi hiperleucocitemie, cu deviere la stînga, care poate merge pînă la stadiul de mielocit şi chiar de mieloblast. Leucopenia şi trombopenia sînt apanajul stadiilor terminale.

Mielograma arată predominanţa marcată a seriei roşii şi mărirea indexului mitotic. În măduvă, ca şi în splină, a fost semnalată prezenţa unor fagocite care amintesc celulele „spumoase" Gaucher.

Ficatul prezintă focare de metaplazie eritroidă. În toate organele hematopoetice se găseşte hemosideroză.

ANEMIA OVALOCITARĂ

Anemia ovalocitară sau eliptocitară a mai fost numită şi degenerare carmelidă, deoarece ovalocitele se întîlnesc normal la carmelide. Într-o proporţie de 10% le găsim şi în alte anemii sau chiar la omul sănătos. De astă dată ele reprezintă însă majoritatea covîrşitoare a hematiilor circulante.

Eritroblaştii medulari şi hematiile tinere (reticulocitele) au o formă normală, ceea ce sugerează că modificarea se produce în sîngele periferic.

În varietatea descrisă de Fanconi, indexul de culoare este supraunitar.

Deseori ovalocitele au o viaţă medie egală cu a hematiilor sănătoase. Totuşi este posibilă şi exagerarea distrugerii lor, cu colorаţie icterică şi oligocitemie consecutive.

ANEMIA DREPANOCITARĂ

Se caracterizează prin prezenţa hematiilor falciforme în proporţie de 90—100 %. Hemoglobina *S*, pe care o conţin drepanocitele, ar avea un metabolism viciat. Tulburarea se produce în condiţiile unei presiuni parţiale scăzute a oxigenului şi crescute a bioxidului de carbon din sînge.

Rezistenţa globulară este normală.

Afecţiunea poate rămîne asimptomatică. Alteori numărul hematiilor scade (pînă la mai puţin de 3 000 000/mm³); bolnavul prezintă icter, ori deformări osoase.

Cînd anemia este manifestă, copilul poate muri în urma unor infecţii intercurente, în special pulmonare, sau a unei decompensări cardiace.

Alteori creşterea continuă şi, la vîrsta adultă, tulburările se amendează. Se presupune că acest lucru se datoreşte unei fibrozări progresive a splinei („autosplenectomie").

ANEMIA HEMOLITICĂ MACROCITARĂ (Dyke-Young)

Anemia hemolitică macrocitară (Dyke-Young) a fost atribuită unor hemolizine atipice.

Rezistenţa globulară este mult diminuată.

Boala apare după vîrsta de 30 de ani şi are o evoluţie lungă, intermitentă, cu remisiuni şi recidive severe.

ANEMIA HEMOLITICĂ ACUTĂ (Lederer-Brill)

Anemia hemolitică acută (Lederer-Brill) este imputată unor hemolizine şi autoaglutinine speciale. Bruscheţea cu care apare, urticaria şi accesele astmatiforme care uneori o întovărăşesc, eozinofilia din măduva oaselor sugerează o origine alergică. Un rol declanşant l-ar juca infecţiile intestinale latente (după Vlados, îndeosebi dizenteria) sau anumite intoxicaţii.

Scanned with OKEN Scanner

Scăderea rezistenței osmotice globulare nu este prea accentuată sau poate chiar să lipsească. Semnele indirecte de hemoliză și oligocitemia sînt însă marcate.

Clinic, boala are o alură critică: debut brusc, astenie mare, paloare, febră, discret sindrom hemoragipar, splenomegalie. Evoluția este, de cele mai multe ori, favorabilă. Se citează totuși și posibilitatea unei agravări continue, cu sfîrșit letal.

HEMOGLOBINURIA

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (Marchiafava) survine periodic, pe fondul unei anemii hemolitice cronice, cu splenomegalie și hemosiderinemie. Menstruația, hemotransfuziile, anumite medicamente (de exemplu chinina) au uneori un rol declanșator.

Dacă bolnavul stă treaz noaptea și doarme ziua, crizele devin diurne. Ele au fost deci puse în legătură cu somnul, și anume cu diminuarea activității centrului respirator pe care o prilejuiește. Consecutiv, se acumulează bioxid de carbon, iar mediul intern se acidifică. Hemolizina respectivă ar acționa la un pH mai mic de 7,2 (optim 6,9).

Dacie și Mollison relevă însă că în alte anemii hemolitice acidificarea este mai netă și totuși nu se produc asemenea accese nocturne. Acești autori constată de altfel că hematiile bolnavilor cu anemie de tip Marchiafava sînt lizate și de alte seruri.

Afecțiunea este destul de rară: au fost descrise circa 80 de cazuri.

Hemoglobinuria a frigore se produce paroxistic pe fondul alcoolismului cronic, al avitaminozelor, al achiliei gastrice etc.

Bolnavii prezintă anomalii pigmentare, încărunțire precoce, acrocianoză, urticarie, dermografism și alte semne de angioneuroză.

Reacția Bordet-Wassermann este adesea pozitivă dar faptul nu este concludent, căci ține de autohemolizinele la rece care intervin în momentul accesului.

Decelarea acestor hemolizine, descrise de Donath și Landsteiner, cu ajutorul probei care le poartă numele, semnează diagnosticul de certitudine al afecțiunii.

Hemolizinele respective ar fi, la temperatura obișnuită, inactivate de o antihemolizină. Sensibilizarea hematiilor se face la nivelul extremităților expuse la răceală. Formarea cu alexina a sistemului hemolitic se produce după revenirea sîngelui în teritorii vasculare încălzite, sau după reîncălzirea extremităților respective.

Hemoglobinuria de marș este precedată, în mod caracteristic, de dureri hipogastrice și micțiuni imperioase.

Se afirmă că lordoza lombară, staționea verticală și epuizarea musculară duc laolaltă la stagnare și acidificare a sîngelui din vasele renale. Tulburările vasomotoare ale rinichilor ar constitui un factor favorizant.

ANEMII FERIPRIVE

Etio-patogenie. Deficitul hemoglobinogenezei decurge, în covîrșitoarea majoritate a cazurilor, dintr-o lipsă de fier. În ordine logică, factorii care pot provoca o asemenea lipsă sînt: aportul insuficient alimentar, stînjenirea absorbției intestinale, creșterea consumului, pierderi exagerate și incapacitatea utilizării fierului. De cele mai multe ori, acești factori se combină astfel încît subîmpărțirea pe bază patogenică a acestui grup de anemii este anevoioasă.

Aport insuficient alimentar. Idiosincraziile alimentare, edentația, anorexia (pe care anemia o accentuează), restricțiile dietetice impuse de anumite boli (boala ulceroasă, de pildă), sărăcia în fier a solului și deci a vegetalelor din anumite regiuni geografice pot face ca rația zilnică să fie lipsită de aportul celor 5—15 mg fier necesare în mod obișnuit organismului. În colectivități paupere din Scoția s-a constatat că aportul zilnic era de

numai 2,5 mg. În ultimele două războaie mondiale, hrana a fost insuficientă şi din acest punct de vedere.

Wintrobe consideră acest factor etiologic ca fundamental, chiar în aşa-zisa „clor-anemie achilică".

Patek şi Heath constată, la bolnavele de cloroză, un aport zilnic de 5,4 mg fier, ceea ce probabil nu satisface necesităţile lor crescute. Se admite că frecvenţa de altă dată a cazurilor de cloroză trebuie explicată şi prin faptul că în trecut fetele primeau o hrană deosebită, cu puţine le gume verzi (care conţin fier).

De cele mai multe ori, carenţa alimentară de fier se asociază cu alte carenţe (proteine, vitamine), şi cu un consum sau cu pierderi marţiale crescute. Astfel se explică probabil de ce, la o hrană astăzi identică, femeile se îmbolnăvesc mult mai des de anemii feriprive decît bărbaţii.

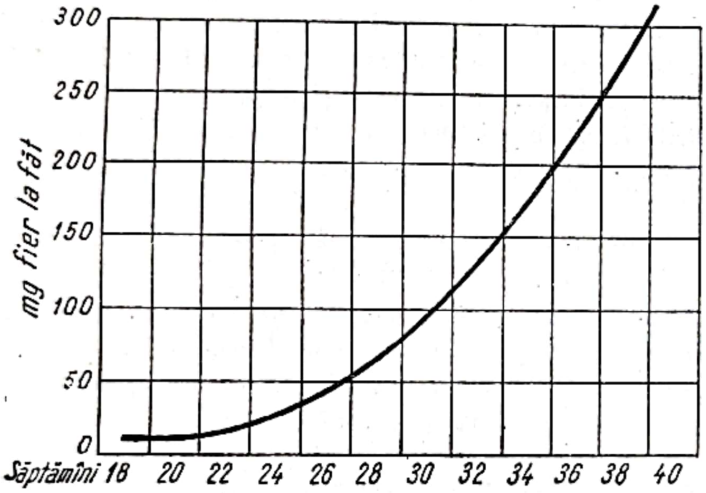


Fig. 47 — Creşterea sideremiei la făt (reprezentare grafică, după E. Popescu).

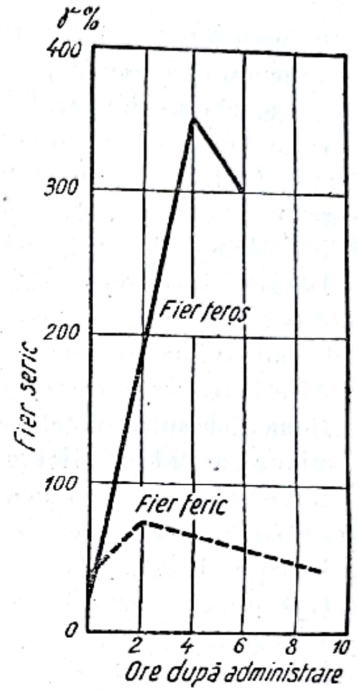


Fig. 48 — Absorbţia comparativă a fierului bi- şi trivalent (reprezentare grafică după A. Eskenasy).

Un bun exemplu de patogenie mixtă îl constituie şi anemiile — de acelaşi tip — ale sugarilor şi copiilor mici. În urma reproducerii lor experimentale la porci şi la şobolani hrăniţi cu lapte de vacă, ele au fost atribuite sărăciei acestuia în fier (40—80 γ% faţă de 140—160 γ%, cît are laptele uman, la care se mai adaugă bogăţia acestuia în vitamină C). Totuşi, apariţia anemiei respective de-abia după vîrsta de 6 luni trebuie pusă în legătură cu epuizarea depozitelor de fier transmis de la mamă în cursul sarcinii. Sub această vîrstă, anemia este posibilă la imaturi (depozitele amintite se constituie în ultimele luni ale sarcinii), la gemeni, la debili (la care distrugerea de hematii din primele zile după naştere, ducînd la îmbogăţirea rezervelor marţiale, este mai redusă), la copiii mamelor carenţate în fier.

Stînjenirea absorbţiei intestinale. Fierul nu se absoarbe din intestin decît sub formă ionizată, ionii feroşi mai uşor decît cei ferici. Aciditatea gastrică permite ionizarea şi favorizează acţiunea reductoare a vitaminei C, cisteinei, grupărilor sulfhidrice.

Cu toate acestea, anaclorhidria singură nu pare a fi suficientă pentru declanşarea anemiei. Astfel, la rezecaţii de stomac, aceasta din urmă nu este obligatorie. Ea apare mai ales la femei, deci prin asocierea unor pierderi crescute de fier, şi de-abia după 7—10 ani, cînd rezervele marţiale sînt secătuite. Tulburarea se iveşte mai ales după rezecţia de tip Billroth II. Denutriţia protidică ar avea un rol adjuvant. Alteori, anemia gastrectomi-

zaţilor este dominată de carenţa factorului intrinsec sau, după Monasterio, a unui alt factor de maturaţie, fiind respectiv hiper- şi normocromă.

Gastrita cronică, cu achilie, nu este nici ea însoţită totdeauna de anemie. În anemia Biermer adevărată, achilia este prezentă, însă sideropenia nu (cel mult, sideremia scade în perioadele de remisiune). Anemia hipocromă cronică a fost denumită şi cloranemie achilică, din cauza asocierii constante a tulburării sanguine cu cea gastrosecretoare. Aceasta din urmă pare, însă, să preceadă cu ani anemia şi să persiste în ciuda normalizării sanguine. De altfel, după Hartfall şi Witts, în 50% din cazuri ea nu este histaminorezistentă.

Un factor adjuvant îl constituie şi mărirea cantităţii de mucus gastric.

După unii, şi alcalinoterapia intensivă a bolii ulceroase ar îngreuna hemoglobinogeneza.

Ca şi gastropatiile, diareele cronice (sprue, dizenterie, tuberculoză şi tumori intestinale, steatoree idiopatică, pancreatite, pelagră, enterocolite) se repercutează uneori asupra absorbţiei factorului intrinsec, iar alteori asupra absorbţiei fierului, cu anemie hipocromă microcitară consecutivă. Se presupune că şi în cloroză intervine uneori o insuficientă absorbţie de fier, din cauza unei tulburări neurovegetative a mucoasei gastrice şi intestinale. De asemenea, la sugari, tulburările intestinale pot contribui la instalarea anemiei feriprive.

Creşterea consumului. Perioadele de creştere reclamă un consum mărit de fier, pentru sinteza, atît a hemoglobinei, cît şi a mioglobinei. Astfel se explică apariţia mai frecventă a anemiilor din acest grup la sugarii cu creştere rapidă şi la adolescenţi. Prezenţa clorozei la fete a fost de altfel motivată în parte prin creşterea lor mai rapidă în perioada pubertăţii. Se citează, însă şi la băieţi o anemie feriprivă, care, prin analogie, a fost numită „cloroză masculină".

La femeile gravide sau lactante (îndeosebi la multipare şi îndeosebi în a doua jumătate a sarcinii) există de asemenea un spor de necesităţi feroase. El coincide uneori cu o hipoaciditate gastrică şi cu o hidremie.

Pierderi exagerate 1. Pierderile fiziologice de sînge — deci de fier — pe care le prilejuiesc menstruaţiile şi naşterile constituie principala explicaţie pentru care diverşi alţi factori etio-patogenici sideropenici sînt mai eficienţi la femeie decît la bărbat. Apariţia clorozei la fete după instalarea ciclului catamenial subliniază rolul său favorizant.

2. Hemoragiile mici, dar repetate timp de luni şi ani, constituie adesea cauze principale — dar mai rar unice — de anemii asiderotice. Acestea din urmă se vor întîlni deci în: pneumopatii şi cardiopatii hemoptoice, ulcer gastro-duodenal, neoplasm gastric sau intestinal, recto-colită ulceroasă, hemoroizi, ciroză hepatică, metropatii sîngerînde, boala Werlhof etc. Pierderea zilnică a 15—30 ml (1 — 2 linguri) sînge înseamnă privarea organismului de o cantitate de fier echivalentă cu raţia zilnică (7—10 mg), ceea ce, cu timpul, duce la epuizarea rezervelor marţiale.

3. Anemia feriprivă posthemoragică cronică succedă uneori celei acute. Cronicizarea este frecventă la răniţii de război, la care se adaugă invadarea microbiană a plăgilor (Dulţin, Gubergriţ, Vogralik şi Tvilinovskaia, Beier şi Brodovici). Anemia se agravează prin cerc vicios, căci accentuează infecţia prin slăbirea rezistenţei organismului (Ahutin, Kuprianov, Banaitis) şi creează, prin anoxie, un mediu propice microbilor anaerobi (Lvov). Tipul microbian şi stările asociate pot imprima şi alte caractere anemiei răniţilor: aplastică (Vlados, Tareev) sau hemolitică (Tuşinski).

4. La donatorii de sînge se va ţine seama de faptul că, în general, pentru bărbaţi, limita lunară trebuie să fie de 300—400 ml.

5. Helmintiazele intestinale (în special anchilostomiaza duodenală) provoacă deseori anemii. Principalul lor mecanism patogenic îl formează lezarea mucoasei şi spolierea cronică de sînge care îi urmează. Fieschi pune în cauză şi un factor toxic.

Scanned with OKEN Scanner

6. Anemiile de tip hipocrom microcitar, care au fost semnalate în herniile diafragmatice, se datoresc tot hemoragiilor produse prin diferite modalităţi: stază venoasă, esofagită erozivă prin reflux gastric, ulcere la nivelul herniei etc.

Incapacitatea utilizării fierului. Fierul tezaurizat în sistemul reticulo-endotelial serveşte procesului de apărare (Heilmeyer şi Plöttner). Hiperactivitatea acestui sistem în cursul proceselor infecţioase şi neoplazice fixează deci un surplus de fier şi îl deturnează de la utilizarea sa pentru hemoglobinogeneză (Ghermanov, Bikova, Galinovski, Rufanov şi Ştefanian, Dulţin). Anemia hipocromă microcitară şi hiposideremia — în contrast cu hipercupremia — trădează astfel, uneori, prezenţa unei infecţii latente (tuberculoză, lues, reumatism infecţios). Într-un mod asemănător s-ar produce şi anemia hipocromă din limfogranulomatoză şi unele leucemii (Bukasian, Raceev, Buchmann). Administrarea unui gram de sulfat feros pe gură nu este urmată în asemenea cazuri, după 2 — 4 ore, de creşterea sideremiei, aşa cum se întîmplă la individul normal.

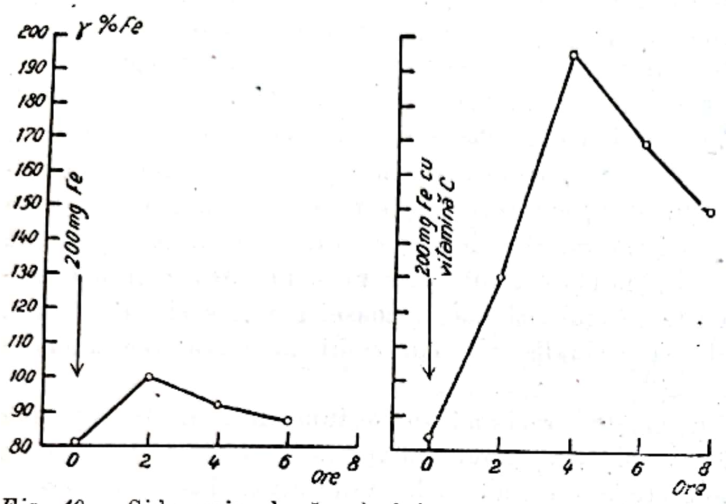


Fig. 49 — Sideremia după administrare de fier izolat şi asociat cu vitamină C (reprezentare grafică după A. Eskenasy).

Concomitent, infecţiile şi tumorile mai acţionează toxic asupra măduvei, precum şi prin hemoragii (Rohr).

Alte defecte în hemoglobinogeneză. Experimental, se produc la cîini şi la porci anemii identice cu cele feriprive prin carenţă de vitamină B_6 (adermină).

Un rol în transportul fierului seric spre măduva hematogenă îl joacă antehipofiza şi testiculii.

În clinică, anemii hipocrome microcitare, fără carenţă de fier, nu se întîlnesc decît foarte rar. Avitaminoza C duce la sideropenie prin împiedicarea absorbţiei, aşa cum au putut confirma cercetările lui Moore şi Dubach cu fier radioactiv. În pelagră şi în saturnismul cronic, lipsa nicotinamidei ar împiedica încorporarea fierului în protoporfirină. Lipsa elementului protidic care intră în constituirea hemoglobinei se poate asocia sideropeniei, dar nu pare să constituie un factor patogenic de sine stătător.

Shimazono îşi explică totuşi, în felul acesta, anemia din beri-beri, iar Duesburg, pe cea din supuraţiile cronice.

Anatomie patologică. Leziunile pe care anoxemia le determină — mai ales la nivelul miocardului, ficatului, rinichilor şi al sistemului nervos — sînt comune tuturor anemiilor.

În cele asiderotice s-au mai descris alterări ale plexului Auerbach, esofagite cronice, hiperkeratinizări epiteliale.

Esofagoscopic, s-a observat o membrană subţire, semilunară, pe peretele anterior, iar gastroscopic, o mucoasă palidă cu tendinţă atrofică.

Simptomatologie clinică. Simptomatologia anemiei prin carenţă marţială se explică prin răsunetul pe care insuficienţa fierului din economie o are asupra diferitelor ţesuturi şi organe. Într-adevăr, fierul nu este numai o componentă indispensabilă a sintezei hemoglobinei, ci şi a numeroşi fermenţi celulari cu rol important în oxidoreducere.

Debutul bolii este aproape totdeauna lent, insidios, iar evoluţia prelungită.

Scanned with OKEN Scanner

Tegumentele și mucoasele au adesea o paloare intensă, alb-albastră. Reflexele verzui ale palorii tegumentelor au fost de mult descrise și au dus la denumirea de cloroză. Dar, în majoritatea cazurilor, această nuanță lipsește. De asemenea, nu a putut fi confirmată nuanța rozată a obrajilor, pe care unii au descris-o la „cloroticii rozați".

Pielea nu mai are elasticitate. Este uscată, aspră.

Părul este uscat, friabil și încărunțit precoce.

Stratul adipos este în general bine conservat. În cazurile grave, pielea este păstoasă sau chiar edematiată.

Unghiile își pierd adesea luciul, devin friabile, capătă strii longitudinale și o formă concavă. Waldenström a descris cazuri de koilonichie fără anemie, care s-au ameliorat prin feroterapie.

Tulburări gastro-intestinale. Se întîlnesc relativ frecvent tulburări dispeptice variate, de felul celor obișnuite în sindromele neurovegetative digestive. Anemia poate, desigur, contribui la apariția acestor simptome, dar nu trebuie pierdut din vedere că inapetența și un regim alimentar deficitar pot contribui la instalarea carenței marțiale. Se descriu de mult variații capricioase ale poftei de mîncare, cu dezgust pentru unele mîncăruri și preferințe trecătoare pentru altele, cu balonări, pirozis, dureri moderate epigastrice după mese, foame dureroasă. Foarte frecvent există o constipație supărătoare și rezistentă. Alteori achilia sau tulburările intestinale de fond duc la diaree.

Binecunoscută este glosita, care nu are însă niciodată intensitatea celei din anemia Biermer. În aproximativ 39% din cazuri există un oarecare grad de atrofie papilară a limbii. Apar ragade caracteristice ale comisurilor bucale. Mucoasa bucală prezintă uneori mici leziuni, cu un halou eritematos. Disfagia este frecventă (28% din cazuri). Waldenström a numit-o disfagie sideropenică. Ignorarea ei poate duce la diagnosticul eronat de carcinom esofagian, sau de disfagie isterică. Schulten citează un caz diagnosticat inițial ca abces retrofaringian, dar care a răspuns rapid la tratamentul cu fier.

Examenul secreției gastrice relevă în anemia hipocromă cronică o anaclorhidrie în 83% din cazuri, rezistență la histamină în 50—60% din cazuri. În cloroză, secreția gastrică a fost găsită de Arneth normală sau mărită, niciodată micșorată. Alți autori dau date contradictorii. Raritatea cazurilor în ultimele decenii îngreunează elucidarea problemei.

Uneori, cînd anemia este accentuată, coexistă hepatomegalie.

Splenomegalie moderată se întîlnește cam în 10% din cazurile de cloroză și aproximativ 1/3 din cazurile de anemie hipocromă cronică preclimacterică.

La sugari lipsesc majoritatea simptomelor digestive, dar există uneori inapetență, tulburări de scaun. Dezvoltarea fizică și psihică este întîrziată.

Tulburările cardio-vasculare sînt cele comune tuturor anemiilor.

Tulburări nervoase. În cursul anemiilor hipocrome există uneori tulburări vasomotoare, cefalee, amețeli, somnolență, adinamie. Tulburările nervoase nu au niciodată intensitatea celor din anemia Biermer, iar semnele neurologice obiective sînt rare. Totuși, Dulțin a putut observa 6 cazuri de mielozâ funiculară.

La sugari există adesea iritabilitate, stări de agitație, iar la copiii mai mari, o dezvoltare psihică lentă.

Un simptom caracteristic, uneori singurul, al clorozei este tendința bizară de a mînca cretă, pămînt etc. Această pervertire gustativă este și ea în legătură cu carența de fier, deoarece se accentuează în cursul sarcinii și chiar al menstruației, cînd pierderile de fier sînt crescute.

Tulburări endocrine. Tulburările menstruale sînt frecvente. Numai 23% dintre bolnavele lui Wintrobe nu prezentau nimic patologic genital. În unele cazuri există un ușor hipotiroidism.

Scanned with OKEN Scanner

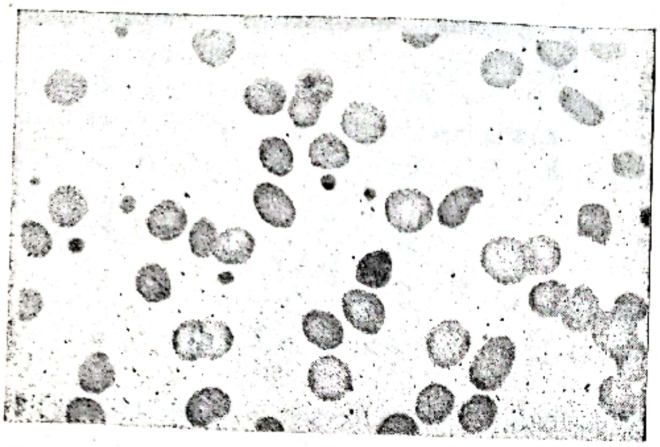


Fig. 50—Sînge periferic într-o anemie feriprivă; poikilocitoză, anizocromie, anulocitoză (microfotografie).

Simptomatologie hematologică. Caracteristica principală a hemogramei este reducerea disproporţionată a hemoglobinei, în raport cu numărul hematiilor şi cu hematocritul. Numărul hematiilor se poate menţine chiar între limite normale, în timp ce hemoglobina scade la 8—9 g%. În nici un caz eritrocitemia nu atinge cifre atît de scăzute ca în anemia Biermer. După Wintrobe, volumul mediu globular oscilează între 55 şi 74 de microni cubici, cantitatea medie de hemoglobină între 15 şi 21 micromicrograme, iar concentraţia hemoglobinei între 0,25 şi 0,30. Diametrul eritrocitar este în general scăzut, iar curba Price-Jones are o bază lărgită. Ca profil, hematiile sînt în general platicitare.

Pe frotiuri se constată o exagerare a palorii centrale a hematiilor. Hematia poate chiar să se rezume la un simplu inel (anulocite). Poikilocitoza şi anizocitoza sînt frecvente. Numărul reticulocitelor este normal sau redus, crescînd puţin dar imediat după o hemoragie. Rezistenţa osmotică globulară este normală sau crescută. Sideremia este foarte scăzută, de obicei sub 40 de micrograme %. Cuprul plasmatic este însă crescut, ca şi protoporfirinele. Bilirubinemia e scăzută. Proteinele serice sînt adesea scăzute, cu aport serino-globulinic normal.

Leucocitele sînt în număr normal sau uşor redus. Numărul absolut al granulocitelor segmentate poate fi scăzut, cu relativă limfocitoză în cazurile prelungite. O hemoragie recentă, abundentă, produce însă o uşoară hiperleucocitemie neutrofilă. În anemia parazitozei intestinale, eozinofilia este obişnuită.

Trombocitele sînt de obicei în număr normal. Unii au găsit un număr crescut de plachete în cursul clorozei. Cazurile cronice, mult prelungite, prezintă uneori o discretă trombopenie. Nu se găsesc modificări ale timpului de sîngerare şi coagulare, nici ale retracţiei cheagului. Semnul Rumpell-Leede este negativ.

Mielograma pune în evidenţă o blocare a maturării eritroblaştilor. Numărul lor este crescut faţă de normal, cu o creştere procentuală a formelor tinere, bazofile. Asemănătoare din punct de vedere cantitativ cu anemia Biermer, mielograma anemiei feriprive nu conţine însă megaloblaşti. Elementul predominant este aci normoblastul policromatofil. În schimb, se găsesc şi aci metamielociţi giganţi. Seria mieloidă nu prezintă alte modificări patologice. Vlados a constatat o hiperplazie a aparatului megacariocitar în cursul clorozei.

Evoluţie şi prognostic. Evoluţia şi prognosticul anemiilor asiderotice depinde adesea de acelea ale afecţiunii de fond, prin ele însele fiind compatibile cu o supravieţuire îndelungată.

Cloranemia achilică are o durată care variază între 2 şi 25 de ani (Wintrobe).

Diagnostic. Mai mult ca în alte anemii, sexul feminin constituie aci un prim şi important element de prezumţie.

Rolul hotărîtor în diagnosticul pozitiv îl are examenul hematologic, graţie hipocromiei şi microcitozei pe care le relevă, precum şi sideremia, care este scăzută.

Confirmarea o aduce efectul prompt al terapiei marţiale judicios conduse.

În raport cu variatele circumstanţe etio-patogenice enumerate, cercetarea bolnavului de anemie trebuie să fie cît mai completă. În felul acesta se pot depista boli de fond

extrem de importante și se pot lua măsuri terapeutice corespunzătoare. Pentru a da un singur exemplu, vom spune că examenul radiologic cu bariu al esofagului și stomacului nu trebuie să se limiteze la poziția ortostatică, întrucît hernia diafragmatică apare de obicei numai în decubit ventral.

În diagnosticul diferențial menționăm în mod deosebit purpura trombopenică, care se poate manifesta numai prin menoragie; deficitul ei trombocitar este însă mai accentuat decît cel eritrocitar, în timp ce în anemia hipocromă cronică eventuala trombopenie este moderată. În boala Banti, splenomegalia este obligatorie și foarte marcată, iar anemia se însoțește de leuco- și trombopenie. În anemia mediteraneană, hipocromia și microcitoza sînt prezente, dar contextul clinic și insuccesul terapeutic al fierului, vitaminelor, dietei protidice arată că nu hemoglobinogeneza este în cauză.

Tratament. Hemotransfuziile de substituție imediată sînt rareori necesare.

Baza tratamentului o formează fierul, care înlocuiește pe cel deficitar și, în plus, ar stimula în oarecare măsură absorbția fierului alimentar și oxidările tisulare.

Cel mai simplu și cel mai ieftin preparat de fier este fierul redus, adică fierul metalic în pulbere fină, administrat în pilule de 0,2 g. Toți autorii sînt de acord asupra necesității de a administra doze mari, între 2 și 5 g pe zi. O altă formă utilă este sulfatul feros, eficace în doze zilnice de 0,6—1,2 g și administrat în tablete de 0,2 g. La fel de eficace este gluconatul feros administrat în aceleași doze și mai puțin iritant pentru mucoasa digestivă decît sulfatul feros. Fierul coloidal, combinat sau dispersat într-un coloid, pare a fi și mai bine suportat. Carbonatul feros (pilulele Bland) se administrează în doze de 3—4 g pe zi.

Dozele trebuie să fie maxime în anemia hipocromă cronică cu anaclorhidrie și pot fi ceva mai mici în anemiile posthemoragice fără modificări ale acidității gastrice.

Sugarii între 3 și 6 luni se tratează cu 0,2 g citrat de fier și de amoniu în apă îndulcită cu glicerină, în 3 doze pe zi, iar copiii între 6 și 18 luni primesc o cantitate dublă sau triplă. În soluții apoase fierul are gust rău, murdărește dinții și se poate oxida, devenind ineficace. El se poate însă prescrie ca elixir. Iată o formulă potrivită pentru copii:

Rp. Acid hipofosforic diluat	0,6 ml
Sulfat feros	3,0 g
Dextroză	30,0 g
Apă cloroformată ad	120,0 ml
D.S int., de 3 ori pe zi cîte o linguriță	

Această doză, cu care se administrează 0,3 g sulfat feros pe zi, este utilă la copiii pînă la 1—2 ani.

La adult, tabletele, pilulele și capsulele sînt preferabile. În orice caz, fierul trebuie administrat după mese, pentru ca iritația gastrică să fie mai mică.

Toleranța la fier este obținută dacă administrarea se face în doze progresive. Dozele inițiale mari pot provoca vărsături și diaree. Dozele mici provoacă uneori constipații. Efectele toxice sînt extrem de rare. S-au citat totuși cazuri de encefalopatie marțială după administrare de 11 g fier pe zi. La copii, doze mari de sulfat feros, ingerate accidental, au produs diaree, vărsături, dureri abdominale, hematemeză, echimoze, colaps vascular, cianoză, moarte.

Variatele preparate parenterale erau pînă de curînd inutilizabile, din cauza conținutului lor extrem de redus în fier, sau din cauza reacțiilor puternice pe care la produceau: palpitații, tahicardie, opresiune precordială, grețuri, vărsături. Mai recent s-a utilizat un oxid zaharat de fier, destul de bine tolerat și eficace. El trebuie însă rezervat pentru cei cu leziuni digestive severe și pentru gravide, dacă administrarea *per os* nu este tolerată. Este bine totuși să nu se depășească cantitatea de 40—100 mg pe injecție.

În anemia hipocromă cronică, pentru a evita recidivele, tratamentul trebuie continuat și după normalizarea deplină a tabloului sanguin (care survine în 3—8 săptămîni), astfel

ca sideremia să se mențină la un nivel ridicat (Dulțin). Doze zilnice de întreținere de 0,2 g sulfat feros sînt, în general, suficiente. Obișnuit, tratamentul de întreținere se face pe cale orală.

Terapia marțială are adeseori rezultate spectaculoase, dacă indicația ei a fost bine pusă. Criza reticulocitară pe care o produce este totuși mai puțin intensă decît aceea a hepatoterapiei. Reticulocitoza este maximă între a cincea și a zecea zi de tratament. Răspunsul reticulocitar este mai puternic după terapia parenterală. După criza reticulocitară, creșterea hemoglobinei se face relativ repede, cu un ritm de 0,17—0,25 g la 100 ml de sînge pe zi. Paralel se observă și ameliorarea clinică: tegumentele își reiau culoarea normală, devin mai elastice, mai puțin uscate. Înapetența diminuează, forțele revin. Sindromul Plummer-Vinson regresează, ca și koilonichia. Uneori secreția gastrică revine și ea. Dulțin a semnalat de asemenea efectul binefăcător al dozelor masive de fier asupra mielozei funiculare din cursul anemiilor hipocrome. Astenia se menține uneori timp îndelungat. Alteori persistă menoragia.

Efectele feroterapiei sînt mai slabe cînd există carențe asociate, cînd mecanismul patogenic principal îl constituie afecțiunile intestinului subțire și nu a fost utilizată calea parenterală de administrare sau nu au fost mărite dozele perorale, cînd rolul de căpetenie îl joacă blocajul fierului în sistemul reticulo-histiocitar.

Regimul alimentar al bolnavului va trebui să conțină alimente bogate în fier: ficat, rinichi, mușchi, ouă, spanac, tomate, struguri, mere, prune.

Cuprul are un rol catalizator în formarea hemoglobinei, însă, cum se găsește în anemiile feriprive în cantități normale sau crescute, folosirea sa terapeutică nu are justificare (Heilmeyer). Aportul de vitamine și aminoacizi necesari hematopoezei poate fi asigurat, în cazurile obișnuite, prin regim dietetic.

Vitamina C este un element important în terapia acestor anemii, deoarece ea este factorul fiziologic de reducere a fierului trivalent în fier bivalent. Ea se află asociată în preparatul „Fertonin", din care se dau 2—6 drajeuri pe zi.

Acidul clorhidric este necesar mai mult pentru tulburările dispeptice ale anaclorhidriei gastrice. Dăm cîte o lingură la mese, dintr-o soluție care conține 5 g acid clorhidric oficinal la 150 ml apă.

Profilactic se administrează — în perioade de 2—3 săptămîni — dozele de fier pe jumătate la cei cu hemoragii, la gravide, la femeile care alăptează și la cele care au suferit de cloroză etc.

TIPURI DE ANEMII FERIPRIVE

Din expunerea împrejurărilor în care pot surveni anemii feriprive, rezultă clar variabilitatea extrem de mare a fizionomiei lor clinice. Uneori aceste anemii însoțesc discret boala de fond sau rămîn chiar clinic latente. Alteori, dimpotrivă, o maschează sau îi imprimă o gravitate deosebită. Clinic, aceste anemii nu constituie tipuri distincte. Deosebirile dintre ele decurg din etio-patogenia lor: carențială, gastrică, intestinală, hemoragică, infecțioasă etc.

Se cunosc totuși 2 tipuri clinice conturate mai bine și oarecum autonome: cloroza și cloranemia achilică.

CLOROZA

La sfîrșitul veacului trecut a fost pus în evidență substratul hematologic al unei afecțiuni cunoscute încă din antichitate sub diverse nume: *morbus virgineus*, *icterus amantium*, boala verde, cloroză. Boala apare la fete, în jurul pubertății, și se manifestă clinic

prin paloare, adinamie, amenoree. După cum se vede, în lipsa datelor hematologice, conturul simptomatic este destul de imprecis, şi în trecut s-a abuzat desigur de acest diagnostic, încadrîndu-se în această noţiune probabil şi alte anemii sau stări consumptive. Fapt este că, în prezent, boala este extrem de rară. Frecvenţa semnalată de autorii vechi s-ar putea explica, între altele, prin regimul deosebit alimentar şi de viaţă, impus odinioară tinerelor fete. Ereditatea, splanhnoptoza şi deplasarea splinei provocate de corsetele înalte, constipaţia cu autointoxicaţie erau altă dată incriminate, dar fără dovezi peremptorii. În schimb, tulburările endocrino-ovariene în special par să joace, într-adevăr, un rol patogenic. Pe de altă parte, experienţele au arătat recent că lipsa fierului duce ea însăşi la hipoplazia timusului, insuficienţă a ovarului etc. De asemenea, nu trebuie să uităm că Botkin a atribuit clorozei o origine neurogenă, că autori ca Hemmeler, Schäffer şi alţii susţin existenţa unui mecanism nervos central de reglare a absorbţiei fierului.

CLORANEMIA ACHILICĂ

Apărînd la femei, între 30 şi 50 de ani, Hayem a numit-o cloroză tardivă. Accentuîndu-i-se caracteristica hematologică şi lipsa unei etio-patogenii precise, s-au mai propus denumirile de anemie hipocromă cronică, sau esenţială, sau idiopatică. Pe baza prezenţei achiliei gastrice şi a prezumţiei că aceasta ar juca rolul patogenic principal, a fost desemnată şi sub numele de anemie anaclorhidrică simplă. Denumiri eclectice sînt acelea de anemie hipocromă achilică şi de cloranemie achilică. De altfel, Schulten a totalizat 25 de denumiri folosite.

Descrierea cea mai completă a fost făcută, independent, de Faber şi de Koncealovski.

Cum am mai arătat, achilia nu constituie, prin ea însăşi, o explicaţie patogenică suficientă. Apariţia exclusiv la femei, şi predominant la cele paupere, sugerează importanţa tulburărilor menstruale, a sarcinilor şi naşterilor repetate, a convalescenţelor incomplete, a alimentaţiei carenţate etc. Antecedentele eredo-colaterale anemice ar putea avea acelaşi substrat.

ANEMII PRIN DEFICIT AL FACTORILOR DE MATURAŢIE

(BOALA ADDISON-BIERMER ŞI ANEMIILE PARABIERMERIENE)

Consideraţii generale. Principala anemie din acest grup a fost descrisă, succesiv, de Combé (1822), Addison (1855), Biermer (1871). Kriukov (1922) observă modificări hematologice similare în cazuri de carenţă a complexului vitaminic B. Bazaţi pe acest fapt şi pe rezultatele obţinute de Whipple (1925) prin hepatoterapie în anemia posthemoragică experimentală, Minot şi Murphy au preconizat, în anemia Biermer, administrarea ficatului ca sursă de vitamine B. Intuiţia lor s-a dovedit justă, deoarece debarasarea ficatului de glucide, lipide şi cea mai mare parte a proteinelor, de fierul şi cuprul pe care-l conţine nu a făcut decît să întărească acţiunea terapeutică la biermerieni. Aceştia se dovedeau deci carenţaţi, nu în materiale eritrocitare constitutive, ci în substanţe enzimatice speciale, substanţe care au primit numele de „principiu antianemic". Elaborarea lor hepatică părea evidentă, căci extractele de ficat uman aveau acelaşi efect experimental ca cele de animal, în afară de cazul că proveneau de la un biermerian.

Lucrurile s-au complicat atunci cînd Castle a obţinut rezultate similare cu ale hepatoterapiei prin administrare de carne tratată în prealabil cu suc gastric de om sănătos. Rezul-

Scanned with OKEN Scanner

tatele au fost nule dacă sucul gastric şi carnea au fost ingerate izolat. Autorul citat a constatat că „principiul antianemic" se află în carne (factor extrinsec), este activat de sucul gastric (printr-un factor intrinsec), apoi se resoarbe şi se depune în ficat.

Locul de elaborare maximă a factorului intrinsec a fost considerat întîi antrul piloric, iar apoi celulele principale ale glandelor fundice (Kraevski, Lazovski, Makarevici). În cantităţi mai mici, este secretat şi de mucoasa intestinală.

Unii autori au pus la îndoială existenţa factorului extrinsec. Ei au susţinut că rolul cărnii este de a lega pepsina, care frînează acţiunea factorului intrinsec: ingestia de suc gastric depepsinizat, sau de pulbere de mucoasă gastrică, sau injecţia intramusculară de suc gastric concentrat (testul Singer) ar avea efect antibiermerian. Partizanii concepţiei lui Castle au răspuns că acţiunea sucului gastric „pur", „depepsinizat", se datoreşte unor particule alimentare parţial digerate, sau unor celule gastrice descuamate conţinînd factor extrinsec, şi că injecţia de suc gastric influenţează eritropoeza la şobolanul sănătos, dar nu la omul cu anemie Biermer.

Purificarea crescîndă şi eficacitatea paralelă cu purificarea extractelor hepatice au confirmat existenţa factorului extrinsec şi natura sa enzimatică. S-a ajuns astfel la vitamina B_{12}, care, spre deosebire de extractul total de ficat, nu este activă peroral, ci numai parenteral (chiar în doze de miimi de miligram). Ea a fost deci considerată ca însuşi factorul extrinsec, în stare pură, cristalizată, neabsorbabilă ca atare. Prezenţa ei a fost verificată şi în muşchi, creier, albuş de ou, orez, grîu etc.

Principala consecinţă a lipsei factorilor antibiermerieni s-a dovedit a fi perturbarea procesului de maturaţie şi diferenţiere celulară. Acesta se efectuează prin mitoze succesive, în decursul cărora eritroblaştii se micşorează, se încarcă cu hemoglobină, pentru ca la sfîrşit să-şi expulzeze nucleul. Acest proces este condiţionat de prezenţa nucleoproteinelor. Grupul prostetic al nucleinelor îl formează acizii nucleici, rezultaţi din polimerizarea nucleotidelor care, la rîndul lor, sînt o combinaţie de acid fosforic cu nucleozide. În structura acestora din urmă intră un zahar şi o bază pirimidinică sau purinică. Sinteza principalei baze pirimidinice — timina — este dirijată de acidul folic. Vitamina B_{12} prezidează la combinarea ei cu un zahar şi la activarea acidului folic.

Etiologie. Bazaţi pe teoria lui Ehrlich, care susţinea că anemia Biermer are o patogenie hemolitică, unii autori au încercat s-o reproducă cu fenilhidrazină, saponine, dar fără succes. Rhoads reia teoria lui Ehrlich, susţinînd că agenţii cauzali ar fi autotoxine hemolitice.

În realitate, anemia provine dintr-un defect de maturaţie şi deci din perturbarea, într-o etapă sau alta, a factorului extrinsec.

1. Lipsa factorului extrinsec din alimentaţie este excepţională, putînd fi întîlnită la copii alimentaţi exclusiv cu lapte de capră, la indigenii prost hrăniţi din ţările tropicale, la pelagroşi sau la cei supuşi privaţiunilor mari alimentare în cursul războaielor. Concomitent există, în acest caz, şi alte carenţe de proteine, fier şi vitamine.

S-a afirmat că, în general, anemia Biermer adevărată are preferinţă pentru anotimpurile şi pentru regiunile în care se consumă hrană precumpănitor vegetariană. În realitate, această hrană nu este lipsită de factori de maturaţie, iar boala apare şi la cei cu regim mai mult protidic.

2. Adevărata explicaţie rezidă în lipsa, la aceşti bolnavi, a factorului intrinsec din stomac. Natura acestei deficienţe este destul de obscură. Unii susţin că este de natură funcţională, deoarece nu o întîlnim în gastrite cronice grave, nu se însoţeşte de aspect atrofic al mucoasei la gastroscopie (cel mult atrofie areolară) şi se remite uneori periodic (ameliorări spontane ale anemiei Biermer) fără ca achilia concomitentă să dispară.

3. O lipsă analogă a factorului intrinsec ar putea explica anemiile de acelaşi tip, care apar uneori în cancerul şi chiar în adenomul gastric, după traumatisme gastrice şi gastrec-

Scanned with OKEN Scanner

tomii, sau în complexul Sjögren (cu scleroză de origine infecţioasă a parenchimelor glandulare).

Aceste anemii sînt posibile şi în afecţiuni intestinale, probabil prin împiedicarea absorbirii factorului extrinsec activat în: enterite, sprue, pancreatite, rectocolită ulceroasă, anastomoze şi stenoze intestinale. În acestea din urmă ar fi uneori vorba, după o serie de autori, de o adevărată anemie Biermer, cu inflamaţie intestinală stenozantă.

4. Dintre helmintiazele intestinale, mai ales botriocefaloza s-a dovedit capabilă să provoace anemii asemănătoare cu anemia Biermer. Ele au fost descrise, încă din 1880, de Botkin şi studiate recent de Kalpikov şi Vîşegorodţeva. Parazitul ar împiedica activarea factorului extrinsec de către cel intrinsec sau, poate, absorbţia sa ulterioară.

5. Ratner şi Konoiatşcenko, Tareev, Dulţin, Nikulenko şi Usmanova au semnalat tulburarea maturaţiei eritrocitare la bolnavii de ficat. Alperin consideră chiar macrocitemia drept test funcţional hepatic. Iagnov, Dumitrescu şi Zamfirescu au găsit-o îndeosebi în boala Botkin şi în ciroza splenogenă. Ei au stabilit experimental că modificarea hematopoetică nu ţine de un deficit al factorului intrinsec ci, cu multă probabilitate, de insuficienţa funcţiei de depozit a ficatului. Altă dată se atribuia anemia Biermer tuberculozei sau sifilisului şi nu este exclus ca, în afară de coincidenţe, aceste infecţii să fi afectat uneori eritropoeza prin leziunile hepatice (şi gastrice în cazul sifilisului) pe care le-au provocat.

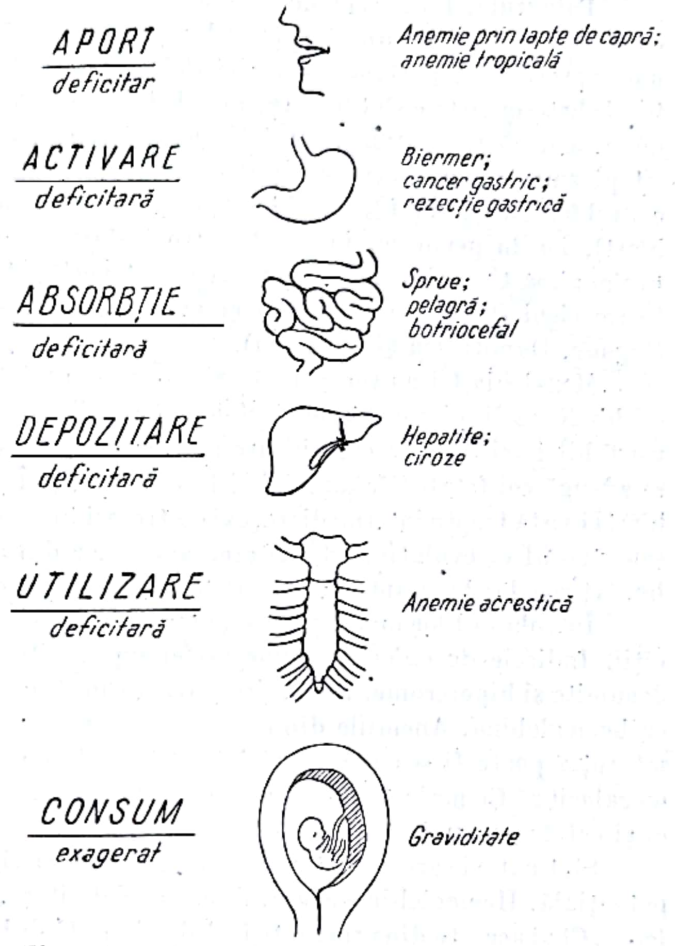


Fig. 51 — Patogenia diferitelor anemii biermeriene (schemă).

6. Anemiile gravidice, în cazuri rare, pot lua aspectul celor biermeriene (Naegeli 1912), probabil printr-un consum exagerat de factor intrinsec.

7. S-au descris şi cazuri cu simptome de anemie Biermer, dar cu suc gastric normal şi cu ineficienţă a hepatoterapiei. Extractele preparate din ficatul celor decedaţi s-au dovedit active asupra eritropoezei. S-a dedus atunci că această anemie „acrestică" s-ar datori incapacităţii măduvei sanguinoformatoare de a utiliza factorul extrinsec care este absorbit în mod normal, în urma activării sale de către cel intrinsec.

Unii hematologi, ca Jean Bernard, susţin că împrejurările etiologice precise pe care le-am enumerat mai sus declanşează sau nu o anemie de tip biermerian („parabiermeriană"), după cum există sau nu o anemie Biermer adevărată în stare latentă.

Din punct de vedere practic, circumstanţele etiologice menţionate au totuşi o mare importanţă, căci orientează într-alt fel prognosticul şi tratamentul. Dacă, în prezenţa unei anemii prin deficit al factorilor de maturaţie, se găsesc, de pildă, ouă de botriocefal în scaun

şi dacă vermifugele înlătură nu numai parazitul, ci şi anemia, ar fi inutil să administrăm individului respectiv, toată viaţa, un tratament de întreţinere cu ficat, aşa cum se procedează la biermerienii adevăraţi (chiar dacă apariţia anemiei la acest purtător de botriocefal, şi nu la altul, ar trăda existenţa unei oarecare „predispoziţii").

Patogenie. Indiferent de originea ei, lipsa factorilor de maturaţie se soldează cu ceea ce Alekseev a numit un „impas al hematopoezei". Tulburarea intervenită în metabolismul nucleoproteinelor prelungeşte intervalele intermitotice şi apoi durata mitozelor înseşi. Mitozele heteroplastice sînt frînate, iar cele homeoplastice nu sînt urmate de maturaţie. Reţeaua de cromatină se subţiază, iar întîrzierea coacerii nucleare creează un asincronism nucleocitoplasmatic. Cînd survine expulzia nucleului, talia celulei nu s-a micşorat încă. În locul eritroblastului normal (normoblast) apare eritroblastul mare (macroblast) sau gigant (megaloblast), iar în periferie, în locul eritrocitului normal (normocit), macro- sau megalocitul. Prelungirea timpului de mitogeneză a fost verificată pe culturi de măduvă recoltată de la biermerieni (Fieschi şi Astaldi) şi prin cariometria eritroblaştilor medulari ai acestora (Iagnov, Dumitrescu şi Dimitriu).

Megaloblaştii nu reprezintă prin urmare o reîntoarcere la eritropoeza embrionară, cum credea Naegeli, ci o expresie morfologică a tulburării de maturaţie. Se crede că şi dispariţia veritabilei eritropoeze embrionare se face pe măsură ce la factorii de maturaţie ai mamei se adaugă cei fetali (Makarevici şi Lipmanovici). Între megaloblaşti, macroblaşti şi normoblaşti există trepte intermediare, există treceri în cursul aceleiaşi anemii, în funcţie de gradul sau stadiul ei evolutiv. Etichetarea anemiilor din acest grup drept megaloblastice şi subîmpărţirea lor tranşantă în megaloblastice şi macroblastice nu sînt, aşadar, justificate.

În volumul lor mare, macro- şi megalociţii conţin mai multă hemoglobină decît normociţii. Indicele de culoare devine astfel supraunitar. Anemiile respective au fost de aceea denumite şi hipercrome. Denumirea creează însă impresia falsă că ar exista o supraîncărcare cu hemoglobină. Anemiile din această categorie cunosc chiar momente în evoluţia lor cînd saturaţia poate fi scăzută, pînă într-atît încît cantitatea globală de hemoglobină dintr-un megalocit să fie mai mică decît aceea dintr-un normocit (scade nu numai indicele de saturaţie, ci şi cel de culoare).

Sînt autori care afirmă că anemia Biermer ar fi uneori asociată cu o cloranemie achilică potenţială. Hemoglobinogeneza, deşi uşor deficitară, ar depăşi totuşi eritropoeza extrem de lentă. Cînd aceasta din urmă este însă descătuşată de hepatoterapie, hemoglobinogeneza nu i-ar mai putea face faţă, iar locul hipercromiei l-ar lua hipocromia. Megalocitul nu se deosebeşte de normocit numai prin talie, ci şi printr-o viaţă mai scurtă. Distrucţia eritrocitară este prin urmare crescută. Ea pune la dispoziţia hemomedulei un surplus de fier, pe care aceasta nu-l poate utiliza. O parte din el se depune în ţesuturi sub formă de hemosiderină. Partizanii vechilor teorii patogenice vedeau în semnele de hiperdistrucţie eritrocitară, în numărul mare de celule necoapte din măduvă şi în eventualele focare de metaplazie eritroidă dovezi că anemia Biermer ar fi produsă de o hemoliză crescută, pe care organul sanguinoformator s-ar strădui s-o compenseze, dar nu izbuteşte. În realitate, eritropoeza nu numai că nu tinde să compenseze hemodistrucţia ci, dimpotrivă, o provoacă, prin faptul că aruncă în circulaţie hematii fragile, sortite unei îmbătrîniri timpurii. Înmulţirea numerică globală din măduvă nu exprimă hiperactivitatea acesteia, ci stagnarea mitozelor. Citodiabaza nu permite ca elementele imature să fie eliberate în circulaţie. Dedesubtul stăvilarului funcţional se produce anemie.

Tulburarea metabolismului nucleoproteinic afectează în primul rînd eritropoeza, fiindcă aceasta are de acoperit zilnic uzura şi distrugerea unui număr enorm de hematii circulante. Astfel se explică de ce boala Biermer, care este o boală a întregului organism, se manifestă cel mai adesea prin anemie. Tulburarea există însă pretutindeni unde celulele se înmulţesc şi

Scanned with OKEN Scanner

se maturează. De aceea unii vorbesc de o boală Biermer, iar nu de anemia Biermer. În sucul medular se găsesc astfel metamielocite gigante, iar în sîngele periferic, granulocite nesegmentate uriaşe şi segmentate foarte mari („macrolobocite"). Gigantismul, reţeaua de cromatină caracteristică s-au găsit şi la celulele descuamate din salivă, suc gastric, secreţie vaginală etc.

Patogenia tulburărilor digestive şi, mai ales, a celor nervoase rămîne totuşi încă destul de neclară. Spre deosebire de alte anemii, sindromul nervos nu poate fi aci imputat hipoxiei, deoarece evoluţia sa nu este paralelă cu aceea a sindromului sanguin. Unii atribuie tulburărilor neurologice o origine toxică endogenă (prin viciu de metabolism), iar alţii presupun că intervine carenţa unui factor protector (al mielinei).

Anatomie patologică. Organele sînt în general palide. În schimb, muşchii striaţi sînt relativ roşii.

Inima este de consistenţă mai mult sau mai puţin micşorată, mergînd pînă la flacciditate, şi de aspect „tigrat" pe secţiune. Microscopic, se constată degenerescenţă grasă.

Ficatul prezintă de asemenea degenerescenţă grasă, uneori chiar zone necrotice, apoi hemosideroză, dar în nici un caz leziuni specifice, constante, aşa cum s-a crezut la început, cînd s-a constatat efectul salutar al hepatoterapiei, fără a se cunoaşte adevăratul ei substrat fiziologic.

Splina este de obicei de volum uşor mărit şi, poate prezenta, ca şi ganglionii limfatici şi ficatul, focare de metaplazie eritro - şi granulopoetică. De asemenea, putem găsi în splină hemosideroză.

Stomacul prezintă, în marea majoritate a cazurilor, atrofie areolară a mucoasei. Leziunile cuprind plexurile intraparietale şi chiar inervaţia extrinsecă, avînd caracter degenerativ. Deseori este interesată şi mucoasa intestinală.

Rinichii prezintă, de asemenea, degenerescenţă grasă.

Tiroida este de obicei puţin micşorată de volum.

Cercetarea măduvei spinării indică mieloză sau chiar mielosclerozâ, de-a lungul cordoanelor posterioare sau antero-laterale. Leziunea priveşte mai ales teaca mielinică. Elementul conductor al fibrei nervoase — cilindraxul — nu prezintă decît în mod secundar alterări regresive. În creier se găsesc de asemenea alterări gliale şi chiar vasculare, cu zone de ramolisment ori de scleroză cerebrală.

Dacă deschidem diafizele oaselor lungi, găsim măduvă roşie, metaplazică. Examenul microscopic al acesteia nu este însă concludent, deoarece la numai cîteva ore după moarte se produc aci modificări regresive foarte mari.

După cum rezultă din cele expuse, examenul necroptic este bogat în date, însă pe baza lui nu am putea pune cu certitudine diagnosticul de boală Biermer într-un caz în care diagnosticul clinic lipseşte.

Leziunile descrise nu sînt specifice. Ele se pot întîlni şi în alte anemii avansate, de pildă în unele anemii aplastice. Principalul element de prezumţie pentru anemia Biermer îl constituie gravitatea alterărilor mielo-funiculare.

Dacă cercetarea anatomopatologică nu permite la necropsie decît diagnosticul de anemie gravă criptogenetică şi eventual prezumţia de anemie Biermer, în schimb ea ne serveşte, în timpul vieţii bolnavului, la confirmarea diagnosticului clinic. Examenul morfologic al sîngelui este, aşa cum am arătat în cursul expunerii, hotărîtor. Astăzi avem în plus posibilitatea de a investiga, în clinică, punctatul sternal şi chiar pe acel al oaselor lungi, al ficatului şi al splinei. Tot în sprijinul diagnosticului clinic au venit, în ultimul timp, o serie de noi metode anatomopatologice (biopsia de mucoasă gastrică, citodiagnosticul salivar, gastric, vaginal etc.).

Simptomatologie clinică. Debutul este de obicei lung şi insidios.

Scanned with OKEN Scanner

Alterarea stării generale a bolnavilor variază cu forma şi cu stadiul bolii. În timpul puseurilor evolutive bolnavii sînt extrem de astenici şi incapabili de vreo activitate.

În formele grave, dacă temperatura creşte mai mult de 38°, sîntem datori să căutăm eventualele infecţii care se pot produce în urma scăderii rezistenţei organismului (bronhopneumonie, infecţii urinare etc.).

Pielea biermerienilor avansaţi este palidă-gălbuie. Uneori devine franc subicterică, din cauza accentuării hiperbilirubinemiei la care duce distrugerea hematiilor fragile. Alte ori culoarea pielii este uşor brună, din cauză că hemul îşi păstrează fierul şi se oxidează (aşa - numitul „icter hematinic"). Culoarea brună a fost semnalată şi de autori mai vechi (de Türck, de exemplu), care o atribuiau însă unei insuficienţe corticosuprarenale sau melanozei provocate de tratamentul arsenical.

La nivelul tegumentelor şi al fanerelor se mai pot observa şi alte semne. Astfel, pielea este uscată, fără luciu, unghiile sînt sfărîmicioase, iar părul este de asemenea uscat şi cade uşor.

Peteşiile, şi în general manifestările de diateză hemoragică, sînt rare, datorindu-se unei accentuări a trombopeniei obişnuite din anemia Biermer.

Paniculul adipos şi, în general, starea de nutriţie se menţin relativ bune, timp destul de îndelungat. Cîteodată se observă edeme uşoare sau tumefierea discretă a ganglionilor limfatici superficiali.

Semne cardiace numeroase găsim, ca în toate anemiile, dar numai în stadii mai avansate.

În majoritatea cazurilor, bolnavii se plîng de arsuri ale limbii. Cîteodată limba prezintă şi modificări obiective: împuţinare a papilelor gustative, roşeaţă şi eroziuni la vîrf şi pe margini, mici vezicule sau ulceraţii (glosita Hunter). Cu timpul, papilele dispar complet, mucoasa se atrofiază în întregime, iar limba devine netedă, ca şi cum ar fi lăcuită. Numeroşi autori socotesc glosita ca fiind de origine neuro-distrofică. Neurodistrofia cuprinde uneori şi esofagul, dînd naştere la arsuri retrosternale şi chiar la disfagie (sindromul Plummer-Vinson).

Bolnavii de anemie biermeriană acuză, în plus, inapetenţă (mai ales pentru carne), eructaţii, balonare, greaţă şi chiar vărsături. Toate aceste simptome se datoresc achiliei, pe care cei mai mulţi autori o consideră obligatorie. Achilia este de obicei histaminorezistentă. Substratul ei îl constituie de obicei atrofia mucoasei gastrice, a cărei decelare a devenit astăzi mai simplă, graţie gastroscopului cu tijă flexibilă. Gastroscopia arată zone sidefii, areolare, de atrofie. Ea permite biopsia mucoasei şi deci examenul histopatologic încă din timpul vieţii.

Obişnuit, găsim tendinţa spre atrofie şi nediferenţiere celulară; celulele principale sînt atrofiate, cele bordante sînt rărite sau chiar dispărute, cele mucipare, de la nivelul gîtului glandelor de tip fundic, sînt prezente.

Simptomatologia radiologică este mai puţin importantă. În primul rînd, ea dispare uneori fără ca achilia să dispară. În al doilea rînd, ea poate lipsi tot timpul, ceea ce i-a făcut pe unii să considere achilia ca fiind „pur funcţională". De-abia gastroscopia şi biopsia au arătat că, în marea majoritate a cazurilor, achiliei îi corespund leziuni indiscutabile. În al treilea rînd, semnele radiologice nu sînt caracteristice. Se observă, fie ştergeri ale reliefului mucoasei gastrice, fie îngroşări ale pliurilor, care pot merge pînă la o adevărată polipoză, ceea ce creează, firesc, probleme delicate de diagnostic diferenţial cu cancerul stomacului.

Uneori bolnavii au arsuri rectale, tulburări de tranzit intestinal (constipaţie, diaree ori alternanţe de constipaţie şi diaree). Steatoreea este posibilă prin uşoară achilie pancreatică. Diareea a fost atribuită într-o vreme achiliei gastrice. Concepţia „diareei gastrogene"

Scanned with OKEN Scanner

a fost însă serios zdruncinată de cercetările din ultimul timp (Sosina). În plus, în anemia Biermer, după hepatoterapie, achilia persistă şi totuşi simptomele intestinale dispar.

Scaunele sînt deseori pleiocrome, în legătură cu distrugerea exagerată de hematii şi cu producerea crescută consecutivă de bilirubină. Se citează cazuri în care s-au ivit chiar pseudocolici hepatice, probabil prin trombi biliari. Ficatul este adesea puţin mărit şi chiar uşor insuficient, din pricina hipoxiei. Splina, care participă la distrugerea eritrocitelor fragile, este de asemenea puţin mărită, palpabilă cam în jumătate din cazuri. Consistenţa ei este fermă.

Distrugerii crescute de hematii îi corespunde, în urină, un spor de urobilină, de urocrom şi de uroeritrină. Citeodată o uşoară albuminurie trădează suferinţa glomerulului renal privat de oxigen.

Examenul clinic nu ne atrage în mod deosebit atenţia asupra glandelor endocrine. Participarea mult discutată a tiroidei nu este clinic manifestă. Spre deosebire de alte anemii, anemia Biermer nu se însoţeşte de amenoree decît rareori, în formele grave. De altfel, preferinţa sa pentru a doua jumătate a vieţii face ca cele mai multe bolnave să se afle dinainte în menopauză.

Simptome importante înregistrăm din partea sistemului nervos. Frecvenţa lor este, după autori, de 10—90%. Diferenţele de procentaj se explică prin criteriile şi condiţiile diferite pe care le-au găsit diverşii autori. Unii au înglobat în sindromul neurologic şi semnele incipiente, nesistematizate, alţii au avut în vedere doar tablourile clinice bine conturate. Unii au stabilit procentul pe loturi de cazuri uşoare, alţii pe cazuri grele. Unii şi-au întocmit statisticile înaintea erei hepatoterapiei, alţii după ea ş.a.m.d.

Intensitatea tulburărilor nervoase nu este paralelă cu aceea a anemiei. În schimb, se constată uneori un oarecare paralelism evolutiv (intensificări ale sindromului neurologic în timpul recidivelor anemiei).

Primele semne neurologice sînt discrete şi variate. Ele privesc mai ales sensibilitatea superficială subiectivă: parestezii, criestezii, anestezii subiective. Tulburările de acest ordin sînt mult prea accentuate pentru ca să le atribuim anemiei ca atare şi, în majoritatea cazurilor, o precedă, aşa încît trebuie să ne dea de gîndit. În ceea ce priveşte vîjîiturile în urechi, ameţelile, tendinţa la lipotimii, ele apar mai tîrziu şi se datoresc realmente anemiei, respectiv hipoxiei centrilor nervoşi. În boala Biermer apar şi tulburări neurologice mai grave. În urma lezării cordoanelor posterioare ale măduvei spinării se produce sindromul pseudotabetic. Cînd leziunile se află în cordoanele antero-laterale, se constituie un sindrom piramidal.

Sindromul pseudotabetic şi cel piramidal se pot combina între ele. Leziunile mai pot fi astfel aşezate, încît să determine un sindrom de secţiune medulară.

Afectarea nervilor periferici (în special de tip polinevritic) se iveşte mai rar.

Se citează şi tulburări mintale (după unii, în 10—20% din cazuri) de tip variabil, mergînd de la aşa-zisele „ciudăţenii ale bolnavului" pînă la adevărate psihoze (halucinaţii, manii etc.).

Lichidul cefalorahidian este în toate cazurile normal.

Simptomatologie hematologică. Viteza de sedimentare a hematiilor este, ca în toate anemiile, crescută.

Numărul eritrocitelor este micşorat, putînd ajunge la un milion pe mm^3, sau chiar mai puţin.

Diametrul şi forma sînt variabile. Totuşi, poikilocitoza, considerată într-o vreme drept un semn cardinal, este în realitate mai discretă decît în alte anemii de intensitate egală. Limitele între care variază diametrul sînt 5 şi 12 microni. Valoarea medie este 8—8,5 microni. Curba lui Price-Jones are baza lărgită şi vîrful deplasat spre dreapta.

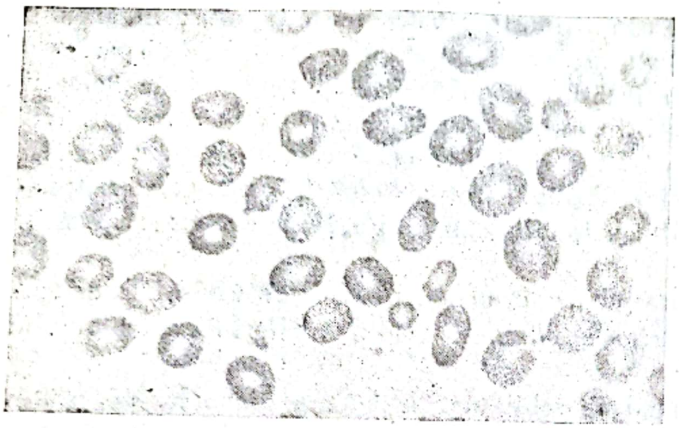


Fig. 52 — Sînge periferic într-o anemie Biermer: anizomegalocitoză (microfotografie).

Volumul mediu este crescut. Întrucît în determinismul său pot intra şi factori periferici, mai interesantă decît volumul este suprafaţa, care în medie este mărită, trădînd predominanţa macro- şi mai ales a megalocitelor. Acestea sînt eritrocite mari şi de formă mai mult ovalară. Indicele de saturaţie este normal, aşa încît cel de culoare devine supraunitar (1,2—1,4). De asemenea, indicele suprafeţei unităţii de hemoglobină se măreşte, dat fiind că cele 2 valori „medulare" ale hematiei diverg, suprafaţa creşte, iar cantitatea de hemoglobină rămîne normală (Iagnov, Dumitrescu şi Dimitriu). Reticulociţii sînt în număr foarte redus.

În cazurile extreme, în timpul „crizelor sanguine" , şi, rareori, în perioada de stare, apar hematii nucleate în sînge, în special normoblaşti ortocromatofili. Megaloblaştii sînt excepţionali în periferie şi trebuie căutaţi cu multă răbdare. Rezistenţa osmotică a globulelor este în general normală, cea la saponină, scăzută.

Bilirubinemia indirectă şi uneori hematinemia sînt crescute. Sideremia este de obicei crescută.

Colesterolul seric şi globular este diminuat, însă nu destul de mult şi de constant ca să legitimeze concluziile patogenice care s-au tras de aci.

Numărul leucocitelor scade (3 000—5 000). Infecţiile supraadăugate dau la biermerieni doar leucocitoze moderate. Scăderea se înregistrează mai ales din partea neutrofilelor. Ca atare, formula leucocitară indică hiperlimfocitoză relativă. Unele neutrofile sînt mari şi hipersegmentate (macropolicite, polilobocite), de unde o deviere spre dreapta a formulei Arneth. Hipersegmentarea constituie un simptom obligatoriu, precoce şi persistent, deci extrem de preţios pentru diagnostic.

Eozinofilele sînt împuţinate. Aşadar, la biermerieni, nu numai un număr crescut, ci şi unul normal poate trăda prezenţa unei helmintiaze sau structura antigenică a ficatului întrebuinţat la tratament. Hepatoterapia poate produce eozinofilie şi în alte boli în care este utilizată. Eozinofilia este de obicei mai intensă dacă administrarea se face *per os*.

Monocitele sînt de obicei în număr redus, nu numai în mod absolut, ci şi relativ, de unde o scădere a procentului lor în formulă. Unele dintre ele au nucleul lobat, dar cu structura tînără, de aspect poros sau spongios.

Trombocitele scad, dar numai în mică măsură (50 000—150 000). Scăderi importante au fost observate numai în cazurile grave. S-au semnalat şi modificări plachetare calitative: mărirea sau micşorarea volumului, rărirea sau dispariţia granulaţiilor. Timpul de sîngerare este uneori uşor prelungit. Aceste modificări nu atrag însă după ele un sindrom

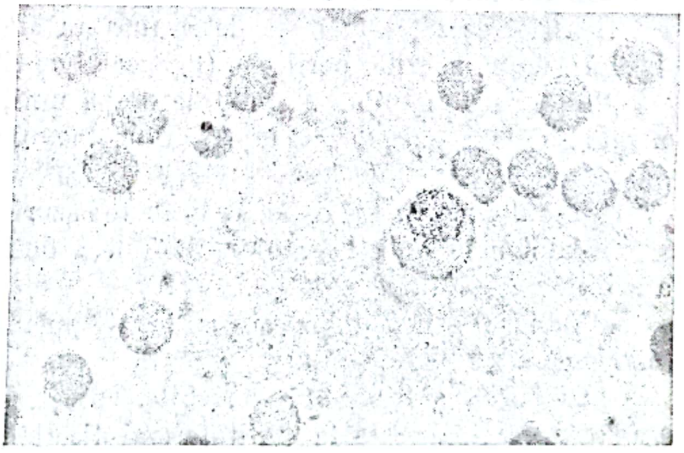
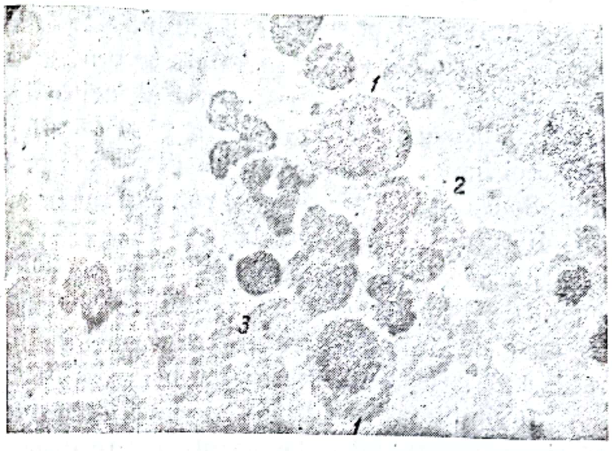


Fig. 53 — Sînge periferic, cu megaloblast ortocromatofil într-o anemie Biermer (microfotografie).

Scanned with OKEN Scanner

hemoragipar, mai ales cînd se utilizează hepatoterapia.

Măduva sanguinoformatoare este hiperplazică, în special în ceea ce privește seria roșie. Totuși, numărul normoblaștilor este mic, iar printre ei predomină cei bazofili (indexul de maturație eritrocitar scade). Numărul mare de elemente roșii nucleate pe mm³ se datorește prezenței de megaloblaști (ceea ce Rohr a numit „monotonia megaloblastică"). Talia lor este mare, forma ovalară, nucleul tînăr, cu cromatina în rețea fină. Din cauza asincronismului nucleo-citoplasmatic, nucleul își poate păstra mărimea și caracterele tinereții chiar la megaloblaștii ortocromatofili. Megaloblaștii provin din promegaloblaști. Aceștia din urmă nu se deosebesc de pronormoblaști la fel de net ca megaloblaștii de normoblaști, cum în mod just subliniază Schulten. Deosebirea așadar se precizează pe măsură ce maturația se desfășoară, normal sau anormal. Acest fapt arată încă și mai convingător că megaloblastul rezultă din dinamica viciată a metabolismului celular și că nu este esențialmente diferit de normoblast. Simptomatologia medulară întărește impresia pe care sîngele periferic o dă, și anume că boala Biermer nu afectează numai seria roșie. Mieloblaștii sînt rari, ca și la omul normal. Opinia contrară, susținută cîndva, se datora unei confuzii: din cauza asemănării, proeritroblaștii au fost luați drept mieloblaști. În schimb, promielocitele și metamielocitele sînt foarte numeroase. Mielocitele tipice sînt însă rare, ca și cum granulopoeza ar sări această etapă. Din cauza maturației deficitare, promielocitele, care sînt elementele cele mai mari ale seriei granulare, își păstrează talia și, fără tranziție, se formează metamielocite și granulocite nesegmentate uriașe. Aceste din urmă elemente sînt tot atît de caracteristice pentru anemia Biermer, ca și megaloblaștii.



1—megaloblaști; *2*—metamielocit; *3*—eritrocit cu corpi Jolly.
Fig. 54 — Măduvă sternală într-o anemie Biermer.

Numărul megacariocitelor este variabil, mai adesea scăzut.

Celulele reticulare sînt adesea sporite și deosebit de mari.

Tipuri de anemii prin deficit al factorilor de maturație. Anemiile parabiermeriene însoțesc, inconstant și mai mult sau mai puțin vădit, anumite carențe, afecțiuni gastro-intestinale, hepatice etc. Ele se definesc prin urmare etio-patogenic, dar nu constituie tipuri clinice autonome și distincte.

Spre deosebire de ele, anemia Biermer constituie o entitate clinică de sine stătoare. Anemia Biermer adevărată nu se ivește decît excepțional la copii și tineri. Vîrsta sa preferată este între 40 și 55 de ani. La bătrîni este mai puțin rară decît se crede îndeobște. Stări atribuite unei cașexii senile sau unui neoplasm latent s-au dovedit uneori pendinte de o boală Biermer.

Unele statistici indică o frecvență mai mare a bolii printre femei, altele printre bărbați, așa încît se poate conchide că repartiția pe sexe este practic egală.

Complicații. Sindromele neurologice grave, pe care unii le descriu sub numele de complicații, aparțin, prin patogenie, frecvență și evoluție, bolii însăși, tabloului ei clinic normal.

Cel mult putem admite că insuficiența cardiacă manifestă (determinată de miocardita distrofică, la care poate duce anemia cu timpul) constituie o complicație.

În general, complicații adevărate sînt considerate, unanim, doar bronhopneumonia și infecțiile urinare, care se pot dezvolta în organismul slab apărat al biermerianului avansat.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluţie şi prognostic. Debutul este insidios.

În anemia Biermer netratată se produc ameliorări trecătoare („crize sanguine"), atribuite unei restabiliri trecătoare a capacităţii de formare a factorului intrinsec, iar apoi recăderi, cu agravare progresivă pînă la sfîrşitul letal. Acesta survine în urma anoxiei, mielozei funiculare sau complicaţiilor septice. Durata medie a bolii netratate este de 2—3 ani. S-au citat şi cazuri cu evoluţie „acută", de cîteva săptămîni, sau foarte lentă, de 16—19 ani.

În anemiile parabiermeriene, prognosticul depinde în primul rînd de acel al bolii de fond: de exemplu, el este favorabil într-o botriocefaloză sau la gravide (la care persistenţa anemiei după naştere ar dovedi că a fost în realitate vorba de o anemie Biermer adevărată, exteriorizată de sarcină) şi nefavorabil într-un neoplasm gastric inoperabil.

Posibilitatea — afirmată de unii — ca anemiile prin deficit al factorilor de maturaţie să ajungă în stadiul aplastic este foarte discutabilă.

Hepatoterapia a schimbat fundamental prognosticul bolii Biermer. Instituită la timp şi întreţinută corect, ea exclude evoluţia fatală. Vechiul nume, de anemie pernicioasă, nu mai este aşadar justificat.

Diagnostic pozitiv. Simptomele sînt de obicei numeroase, dar nu patognomonice. Pentru a nu greşi, trebuie să ţinem seama de înmănunchierea lor şi mai ales de acele dintre ele care sînt mai constante: anemia anizomegalocitară, cu hipersegmentare granulocitară, megaloblastoza medulară, glosita şi, în anemia Biermer adevărată, achilia gastrică histamino-rezistentă, mieloza funiculară.

În nici un caz nu vom aştepta, pentru a pune diagnosticul, simptomele tipice de anemie (paloare, dispnee, palpitaţii, ameţeli etc.), deoarece ele sînt comune tuturor anemiilor şi nu apar decît cu întîrziere. Deficitul funcţiei de transport al oxigenului este mascat timp destul de îndelungat prin mecanisme compensatoare. Se poate deci întîmpla ca hemograma să arate anemia gata constituită, fără ca totuşi bolnavul să fi acuzat vreunul din aceste simptome.

Împrejurarea cea mai dificilă pentru diagnostic o constituie perioada care urmează unei hepatoterapii incomplete. Această ultimă eventualitate prezintă o mare importanţă practică, deoarece există la unii medici tendinţa de a administra extractul de ficat şi succedaneele sale în boli variate, în care nu există indicaţie, sau în stări morbide încă nediagnosticate, „pentru încercare". Bineînţeles, unor astfel de pacienţi nu li se pot face serii lungi costisitoare, de injecţii, care sînt uneori şi dureroase. Lor li se prescriu de obicei doze mici, pe timp scurt. Se poate întîmpla însă ca unii dintre aceşti pacienţi să aibă o anemie Biermer incipientă sau oligosimptomatică, sau pur şi simplu ignorată, din cauză că nu s-au făcut investigaţiile necesare. În acest caz, dozele mici de ficat nu pot aduce remisiunea şi normalizarea tabloului hematologic. Ele nu fac decît să modifice acest tablou şi să-l facă de nerecunoscut la o investigaţie ulterioară. Din cauza lor, diagnosticul just va întîrzia şi, o dată cu el, tratamentul complet, eficient, de durată.

Dacă există suspiciune de anemie Biermer şi dacă investigaţii complete şi repetate nu au putut confirma în mod cert diagnosticul, atunci se poate trece la un tratament de probă, însă masiv şi îndelungat.

Un asemenea tratament opreşte evoluţia în cazul că anemia Biermer într-adevăr există, elucidînd implicit diagnosticul.

În cazurile foarte rare, în care nici mielograma nu este pe deplin edificatoare, se recurge la testul Singer. Se injectează sucul gastric al bolnavului la şobolan şi se cercetează reticulocitemia acestuia. Creşterea ei netă (test pozitiv) înseamnă că factorul intrinsec este prezent în suc. Lipsa reacţiei reticulocitare (test negativ) se constată la biermerienii adevăraţi şi la parabiermerienii prin gastropatie. Cum şi asupra exactităţii testului Singer se

fac, de către unii, anumite rezerve, s-a încercat în ultima vreme înlocuirea lui prin alte teste.

S-au administrat astfel *per os* 5 mg acid folic, care a fost dozat apoi în urină (pe streptococi sau lactobacili). O excreție mai mică de 1,5 mg indică o tulburare de absorbție. Pentru control se administrează, în altă zi, acidul folic subcutanat, și dacă excreția nu este nici de astă dată normală, trebuie să ne gîndim la o eroare de tehnică. Eliminarea scăzută se înregistrează în anemia Biermer adevărată și în cea parabiermeriană prin afecțiuni gastro-intestinale (mai ales în sprue, celiakie și neoplasme avansate, celulele tumorale avînd proprietatea de a reține acidul folic).

S-a mai încercat administrarea pe gură a 0,5 γ vitamină B_{12} marcată cu cobalt radioactiv (Co^{64}) și apoi dozarea ei în fecale. La omul normal se mai regăsește 30% din cantitatea ingerată, la biermerieni și parabiermerieni prin gastropatii circa 70% (test negativ). Pentru a face deosebirea de sprue și, în general, de afecțiunile intestinale, se repetă testul, asociind suc gastric normal sau orice sursă de factor intrinsec. În Biermer testul devine pozitiv, în sprue însă nu.

Se preconizează și dozarea vitaminei B_{12} (pe lactobacili) în ser sau fragmente de mucoasă gastrică prelevate bioptic în timpul gastroscopiei. Cantitățile la omul normal sînt între 200 și 600 micrograme, la biermerian și parabiermerianul prin gastropatie sub 100 micrograme. Această metodă pune în evidență însăși esența bolii: carența serică și tisulară. Ca și metodele precedente, ea nu va fi folosită decît înainte de tratament, cînd rezultatele pot fi concludente.

Gastroscopia și biopsia de mucoasă gastrică pentru citodiagnostic pot orienta, dar nu tranșa, diagnosticul. Le vom rezerva acelor sindrome neurologice neînsoțite de anemie, pe care le suspectăm că reprezintă o anemie Biermer frustă.

Dacă, după ce am folosit toate procedeele de care dispunem, mai stăruie încă îndoieli asupra diagnosticului, atunci nu mai avem nici un motiv să șovăim a trece la tratamentul masiv de probă. Succesul deplin al acestuia trebuie considerat, în lipsa altor dovezi, drept test de prezență a anemiei Biermer. Din acest moment, sîntem obligați să aplicăm cura de consolidare și întreținere, cu doze suficiente, în tot timpul vieții pacientului.

Diagnostic diferențial. Din simptomatologia variată a anemiilor prin deficit al factorilor de maturație decurge și riscul de a le confunda cu numeroase alte afecțiuni.

1. Diagnosticul diferențial la care ne obligă simptomele generale l-am indicat în introducere, fiind comun tuturor anemiilor.

2. Simptomele gastro-intestinale ne obligă la un diagnostic diferențial cu un alt șir de afecțiuni, cu atît mai mult cu cît, pe de o parte, există stadii precoce și variații clinice în care anemia ca atare lipsește („metanemiile" lui Chevallier) și, pe de altă parte, bolile digestive propriu-zise se pot însoți de anemii parabiermeriene.

3. Simptomele nervoase fac necesar diagnosticul diferențial cu toate bolile măduvei spinării, capabile să determine paraplegie, sindrom de fibre lungi, de secțiune medulară etc. Trebuie să fim atenți, mai ales în anumite variații clinice în care sindromul neurologic predomină, sau în stadiile incipiente în care tulburările de sensibilitate subiectivă sînt prezente, însă anemia nu s-a constituit. În ultimul timp întîlnim mai rar anemia Biermer. Trebuie totuși să avem în vedere posibilitatea manifestării ei atipice. În tulburările neurologice amintite se folosesc pe scară largă preparate polivitaminice care conțin, între altele, acid folic și vitamină B_{12}. Acidul folic reduce simptomele hematologice, fără a le vindeca pe cele neurologice, iar vitamina B_{12} nu le poate influența pe acestea din urmă, deoarece preparatele polivitaminice o conțin în cantități prea mici și se administrează pe gură. Rezultatul este că tulburările nervoase, pentru care s-au dat polivitamine, persistă, în timp ce modificările sanguine, care ne-ar putea da cheia diagnosticului, sînt mascate.

Scanned with OKEN Scanner

Unele dintre simptomele neurologice trebuie diferenţiate şi de semnele arteriosclerozei incipiente („micul brightism").

4. Simptomele hematologice, chiar dacă sînt prezente şi net exprimate, nu indică totdeauna, uşor şi imediat, diagnosticul just.

a) Există astfel stadii premergătoare ale leucozelor în care singurul simptom este anemia, uneori hipercromă. Puncţia sternală tranşează diagnosticul. Confuzia mai este posibilă şi în timpul „crizelor sanguine" spontane, sau la începutul remisiunilor terapeutice, sau după hepatoterapie incompletă, aplicată fără diagnostic sigur. Reacţia leucemoidă, pe care o fac, în aceste împrejurări, unii biermerieni (ignoraţi ca atare) creează serioase probleme de diagnostic diferenţial.

b) Carcinomatoza cu metastaze medulare provoacă de asemenea anemie şi eliberarea de eritroblaşti în circulaţie.

c) În talasanemia cu hipercromie lipsesc majoritatea semnelor hematologice şi clinice de anemie Biermer şi, în afară de aceasta, sînt prezente modificările scheletice, eritroblastoza etc.

d) Anemiile hemolitice pot prezenta creşterea indicelui de culoare, însă sferocitoza, rezistenţa globulară scăzută, hiperbilirubinemia accentuată, splenomegalia netă fac de cele mai multe ori ca diferenţierea să nu întîmpine dificultăţi.

e) Împrejurările citate în paragraful consacrat etio-patogeniei vor fi căutate totdeauna înainte de a afirma diagnosticul de anemie Biermer adevărată şi de a ne decide pentru hepatoterapie exlusivă şi îndelungată. Precauţia este necesară mai ales dacă lipsesc semnele neurologice şi gastro-intestinale.

Tratament. Tratamentul actual şi eficace al bolii Biermer se bazează pe administrarea de ficat, de preferinţă provenit de la animale tinere (viţel). Pentru a evita gustul neplăcut al ficatului crud total, s-a recurs, cu timpul, la pulberi şi extracte active în doze ponderale de cel puţin 20—30 de ori mai mici. Administrarea perorală a ficatului sau a extractelor de ficat nu se mai foloseşte astăzi decît ca tratament adjuvant sau, cel mult, de întreţinere. În locul ei au fost introduse injecţiile intramusculare de extract hepatic purificat. Ele pot fi aplicate indiferent dacă există sau nu tulburări gastro-intestinale pronunţate. Injecţiile intravenoase nu se pot face decît cu extracte extrem de bine purificate.

În anemiile parabiermeriene prin afecţiuni intestinale, administrarea parenterală a ficatului este singura raţională.

Dozarea obişnuită este cea ponderală. S-a constatat totuşi că, în cazuri aparent identice, cantităţi egale de ficat nu au totdeauna acelaşi efect. Explicaţia nu rezidă exclusiv în diferenţele individuale şi în variaţiile care intervin la un acelaşi individ în decursul timpului. Concentraţia factorilor antipernicioşi variază şi ea de la un ficat la altul. S-a încercat deci înlocuirea dozării ponderale cu cea biologică. Unii autori propun ca o unitate să reprezinte cantitatea minimă capabilă să producă o creştere satisfăcătoare a reticulocitelor, cu ameliorare clinică consecutivă. Criteriul ales nu este, după cum se vede, prea precis, cu atît mai mult cu cît există şi pomenitele variaţii individuale.

Cercetarea pe animale nu poate da decît indicaţii vagi, cel mult calitative, deoarece la ele boala nu există spontan şi nu poate fi reprodusă experimental.

Standardizarea chimică nu este încă posibilă, deoarece nu se cunoaşte exact structura extractelor hepatice, în ciuda purificărilor crescînde şi a analizelor minuţioase făcute. Actualmente se tinde totuşi la titrarea lor pe baza conţinutului în vitamină B_{12}, care pare a fi fracţiunea cea mai activă şi care a fost izolată în stare chimic pură.

Ficatul total se administra la început în doze de 250—1 000 g pe zi. Avînd în vedere variabilitatea puterii sale antianemice, este preferabil să fixăm posologia aproape de limita superioară şi chiar să o depăşim, atunci cînd este vorba de cazuri complicate sau cu simptomatologie nervoasă bine conturată. Extractele se echivalează cu cantităţile de glandă

Scanned with OKEN Scanner

proaspătă în mod foarte diferit, după felul procesului de extragere. Astfel, la 500 g ficat pot corespunde, de exemplu, 10 sau 5 sau 2 sau numai 0,1 cm³ extract. În prima eventualitate se va începe deci cu 10—20 cm³ pe zi, în injecții intramusculare. În sistemul de unități biologice menționat mai sus, o unitate corespunde la circa 400 g ficat proaspăt. Se vor injecta deci 1—3 asemenea unități *pro die*.

În ansamblu, tratamentul comportă 3 perioade: de atac, de consolidare și de întreținere. În perioada de atac, dozajul trebuie să fie masiv (șocul hepatoterapic, după Levina). Dozele amintite se administrează zilnic și, chiar dacă după 7 zile obținem criza reticulocitară dorită, continuăm în același ritm pînă cînd hematiile ajung la 3 500 000 și dispar modificările lor calitative. Tratamentul de consolidare se face cu doze înjumătățite, tot zilnic, pînă cînd normalizarea clinică și hematologică este deplină, deci, în total, cîteva săptămîni. Tratamentul de întreținere trebuie făcut tot timpul vieții, deoarece ficatul nu constituie o medicație etiotropă, ci substitutivă. Dozele se stabilesc prin tatonare. De obicei se fac injecții corespunzătoare la circa 500 g ficat total, cam o dată la 1—4 săptămîni. Necesitățile bolnavilor sînt însă cu totul variabile, iar unele extracte nesigur titrate, așa încît este mai bine să supradozăm decît să subdozăm. S-a dovedit că factorii antipernicioși nu se depun direct în măduva sanguinoformatoare, ci se depozitează în ficat, de unde sînt eliberați pe măsura necesităților. Extractele preparate din ficatul biermerienilor în curs de tratament, decedați din alte cauze, sînt la fel de active ca și cele provenite de la indivizi care nu au suferit de Biermer sau de afecțiuni înrudite. După unele calcule, factorii antipernicioși, introduși o dată cu ingestia a 1 500 g de ficat sau cu injectarea unor doze echivalente de extract, sînt suficienți pentru a întreține eritropoeza biermerienilor la un nivel normal, timp de 100 de zile.

Hepatoterapia nu dă în general incidente și accidente. Durerea la locul injecției este variabilă cu extractul întrebuințat. S-au citat cazuri în care s-au format și abcese. Ridicarea ușoară a temperaturii este posibilă la începutul tratamentului. Febra netă, artralgiile, accesele astmatiforme, diareea sînt însă accidente de ordin alergic, care comandă întreruperea tratamentului. Ele se însoțesc de eozinofilie și se datoresc impurității preparatului. Dacă apar, trebuie făcut tratament antialergic. Ulterior se procedează la o desensibilizare cu doze mici din același extract sau, mai bine, se recurge la un preparat purificat mai riguros.

În cadrul hepatoterapiei trebuie situat și tratamentul cu acid folic, care nu este altceva decît una dintre substanțele antipernicioase izolate din ficat (identic cu substanța de creștere pentru *Lactobacillus casei* — factor L.B. — și cu vitaminele Bc și M). El a fost sintetizat, în 1945 de Kirsanov. Starea sa chimic pură permite o dozare ponderală cu efect constant. Pe gură se dau 20—100 mg, iar în injecție, 10—30 mg. Tulburările digestive și îndeosebi cele nervoase nu sînt de loc influențate. Acțiunea cea mai spectaculoasă o exercită într-o serie de anemii parabiermeriene: la copiii alimentați unilateral cu lapte de capră, la indigenii subalimentați din colonii, în sprue.

Hepatoterapia mai cuprinde și tratamentul cu vitamină B_{12}, care a fost izolată tot din ficat, ca și din alte produse animale și vegetale, bogate în complex vitaminic B. Ea este identică cu substanța de creștere a lactobacilului lactic Dorner—factorul L.L.D.

Administrarea complexului B, ca atare, nu poate însă înlocui vitamina B_{12}. Formula ei chimică arată că este un derivat de dimetilbenziminazol. Ea conține, între altele, fosfor, azot și cobalt (care-i dă culoarea roșie). Structura ei fizico-chimică este cristalină. Acțiunea vitaminei B_{12} pare a fi identică cu aceea a extractelor hepatice bune. Avantajele administrării vitaminei B_{12} decurg din puritatea ei chimică. Astfel, în timpul tratamentului de întreținere, se pot administra mai rar doze mai mari, fără riscul accidentelor alergice. Apoi, activitatea ei este egală în toate eșantioanele și se exprimă perfect în unități ponderale. O injecție de 5—10 γ poate declanșa criza reticulocitară. În general, se fac 30 pînă la 80 γ pe zi, timp

de circa 4—6 săptămîni şi, pentru consolidare, aceeaşi doză o dată pe săptămînă. Posologia de întreţinere se stabileşte, ca şi la ficat, prin tatonare.

S-a încercat înlocuirea vitaminei B_{12} prin cobalt, care se află în molecula sa. Încercarea se baza pe efectul poliglobulizant experimental exercitat de cobalt şi pe anemiile observate la ovine şi bovine în urma carenţei lui. Rezultatele au fost însă nule, aşa încît se poate spune că vitamina nu datorează cobaltului acţiunea sa antipernicioasă.

Recent s-a izolat şi o vitamină B_{14}, care se prezintă sub forma unor cristale brune. Ea ar avea o acţiune antianemică puternică.

În primii ani ai folosirii tratamentului cu ficat, modificările evolutive nu au fost decît parţiale, deoarece el era instituit în cazuri avansate şi dozat în mod insuficient.

Cînd complicaţiile nervoase se produseseră, hepatoterapia nu le putea decît cu greu reduce. Ceva mai mult, tratamentul incomplet putea prelungi evoluţia, dar în acelaşi timp dădea, în felul acesta, simptomelor nervoase grave răgazul să se producă, aşa încît frecvenţa lor a început, în mod aparent paradoxal, să crească.

Hepatoterapia corectă îşi exercită cu rapiditate acţiunea. După 24—36 de ore are loc în măduvă o criză normoblastică. Ulterior, megaloblaştii dispar cu desăvîrşire. Normalizarea maturaţiei duce la o înmulţire masivă a reticulocitelor şi la o revărsare a lor în periferie. Această „criză reticulocitară" apare între a treia şi a cincea zi. Ea atinge apogeul între ziua a cincea şi a opta. Osgood şi Ashburn au întocmit un tabel din care rezultă care trebuie să fie reticulocitemia maximă, în raport cu numărul de eritrocite de la care am pornit.

Hematii în milioane/mm³	Procentul reticulocitelor
0,1—1	40
1 —1,5	30
1,5—2	20
2 —2,5	15
2,5—3	8
peste 3	inconstant

Pentru a obţine rezultate mai exacte, este recomandabil să se înlocuiască metoda comparativă, procentuală, a lui Bauer (cu diafragm de carton în ocular), prin metoda numărătorii absolute, în camera de numărat (Iagnov, Dumitrescu şi Pappo).

Reticulocitemia trebuie cercetată la începutul hepatoterapiei în fiecare zi, pentru a surprinde valoarea maximă şi a o compara cu valoarea optimală prevăzută în tabel.

În mod normal, creşterea numărului de eritrocite este proporţională cu criza reticulocitară, şi o urmează mai mult sau mai puţin prompt. Numărul de eritrocite se măreşte zilnic cam cu 100 000. Hemoglobina sporeşte şi ea, dar nu într-un ritm atît de rapid ca numărul de hematii, astfel încît, în mod trecător, valoarea globulară poate deveni chiar subunitară. Sideremia scade şi ea. Volumul circulant creşte în mod corespunzător, iar valorile de hematocrit se normalizează.

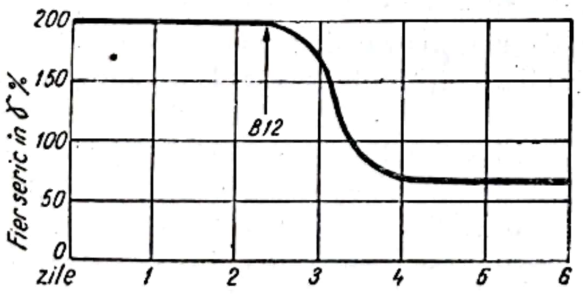


Fig. 55 —Scăderea sideremiei după vitamina B_{12} (reprezentare grafică, după E. Popescu).

Numărătoarea leucocitelor înregistrează un mic spor (reacţiile leucemoide sînt rare), iar formula Arneth deviază spre stînga. De asemenea, se înmulţesc trombocitele. În măduvă mielocitele îşi reiau proporţia normală, iar megacariocitele sporesc.

De obicei normalizarea hematologică este deplină după 4—8 săptămîni.

Dintre celelalte semne de laborator, se mai modifică prompt urobilinuria, bilirubinemia indirectă, hematinemia şi V.S.H. De asemenea, starea subfebrilă dispare curînd, iar pofta

de mîncare revine repede. Arsura limbii dispare, însă revine ușor la începutul recidivelor. Treptat sînt înlăturate și celelalte tulburări digestive, cu excepția achiliei gastrice, care este persistentă. Semnele neurologice incipiente se estompează destul de repede. Sindromul neurologic propriu-zis retrocedează mai lent. Dacă leziunile sînt vechi și au ajuns în stadiul de mielosclerozǎ, eficacitatea ficatului este problematică.

Experiențele lui Castle au încetățenit folosirea terapeutică a stomacului (de porc în special), mai ales sub formă uscată și pulverizată, după prealabilă degresare. Se preferă fragmentele care cuprind mucoasa și o parte din musculatura netedă. Administrarea se face *per os*, cu atît mai ușor cu cît gustul preparatelor este mai bun decît acel al ficatului crud. În plus, acest medicament este, comparativ, mai ieftin. Acțiunea sa este analogă cu a ficatului, dar nu atît de puternică. Dozarea întîmpină dificultăți, deoarece, întocmai ca și la extractele hepatice, conținutul — în factor intrinsec de astă dată — este cu totul variabil și nu poate fi testat biologic decît aproximativ. În general, pulberea de stomac se folosește mai mult ca tratament adjuvant și de întreținere.

Pentru conținutul în factori antipernicioși s-a recurs și la extracte de rinichi și de creier. Opoterapia a fost completată și cu extracte de placentă. Toate acestea nu au intrat însă în uzul curent.

Danielopolu și Brauner au recomandat acetilcolina, care are proprietatea de a înlesni citodiabaza.

Dacă ficatul și succedaneele sale nu restabilesc eritropoeza normală la biermerieni, sau o restabilesc incomplet, este probabil că dozele au fost insuficiente pentru cazul în speță. Dacă, însă, nici doze oricît de mari nu duc la rezultatul dorit, atunci sîntem îndreptățiți să presupunem că preparatul a fost slab sau că a avut o structură antigenică anumită, capabilă să provoace la bolnav o reacție serologică care stînjenește acțiunea antianemică. Cînd preparatul este însă standardizat riguros și verificat de noi înșine anterior, sau cînd am folosit vitamina B_{12} și totuși efectul scontat întîrzie să se producă, sîntem datori să ne gîndim la eventuale carențe asociate (fier, proteine, vitamine) și să le corectăm. În cazul în care nu intervine nici acum o schimbare, este plauzibilă existența unor tulburări endocrine latente, tiroidiene în special, sau intervenția unor afecțiuni asociate, cum ar fi insuficiența cardiacă (Lupu și Runcan).

Dacă și acestea lipsesc, sau au fost corectate, iar hepatoterapia nu a avut efect, sîntem obligați să considerăm diagnosticul nostru drept fals, sau să admitem eventualitatea rară a unei anemii „acrestice".

S-a afirmat că, instituită chiar în stadiu precoce și întreținută corect, hepatoterapia ar deveni din ce în ce mai ineficace, pe măsura trecerii anilor. În realitate, creșterea continuă și progresivă a necesităților de „factori antipernicioși" este doar aparentă. Ea ține de variabilitatea puterii reale a extractelor întrebuințate, sau de mersul ondulatoriu al bolii, de complicațiile intervenite (urinare, respiratoare) sau, în sfîrșit, de bolile ori carențele supraadăugate.

Din cele expuse rezultă că, uneori, hepatoterapia trebuie combinată cu un tratament adjuvant.

În caz de anemie parabiermeriană la carențați, regimul alimentar normal constituie cel mai bun tratament. Uneori, în aceste anemii, intervine probabil și lipsa unor factori de maturație încă necunoscuți, deoarece extractele hepatice se dovedesc mai eficace decît vitamina B_{12} și extractele mai puțin purificate, superioare celor foarte purificate (cum a putut constata Lucy Wills în anemia tropicală).

Vitaminele B_1, B_6, PP îmbunătățesc uneori efectul ficatului. Vitamina C este utilă la biermerienii cu infecții urinare. În plus, ea ar contribui, alături de vitamina B_{12}, la trecerea acidului folic în forma sa activă, de acid folinic.

Scanned with OKEN Scanner

Proteinele pot de asemenea ameliora uneori efectul ficatului, probabil atunci cînd şi hemoglobinogeneza este deficitară, din cauza unei lipse de aminoacizi. Aceştia pot fi administraţi şi ca atare.

Mai des este stînjenită hemoglobinogeneza biermerienilor din cauza lipsei de fier, în special în a doua parte a tratamentului de atac. Dacă efectele ficatului devin mai puţin nete şi, în orice caz, dacă indicele de maturaţie scade, atunci trebuie asociată terapia marţială, după indicaţiile pe care le dăm în capitolul anemiilor feriprive.

Efectul ficatului este uneori întărit şi de extractul tiroidian. S-au obţinut unele rezultate chiar prin administrarea exclusivă a acestuia din urmă. S-a arătat de altfel că, după tiroidectomie, hepatoterapia devine ineficace (Mansfeld a descris un hormon tiroidian mielotrop, care ar stimula principiul antianemic din ficat).

Tratamentul adjuvant cuprinde şi administrarea de acid clorhidric, pepsină, fermenţi pancreatici, pentru corectarea tulburărilor digestive.

În cazurile grave, în care numărul de hematii este de un milion sau chiar mai puţin, trebuie făcute în primul rînd transfuzii de sînge, pentru ca bolnavul să poată trece, în bune condiţii, peste perioada de latenţă a hepatoterapiei. Heilmeyer nu este de acord cu transfuziile „prudente", de 200—300 ml de sînge. El recomandă să se facă cîte 500 ml, eventual de la poliglobulici, ceea ce înseamnă un adevărat echivalent natural al masei eritrocitare. Schulten este de părere că, sub supravegherea atentă, cu picătura, se pot introduce chiar şi 800 — 1000 ml de sînge. Transfuziile trebuie considerate, în stadiile terminale şi în rarele forme „acute" ale bolii Biermer, drept o intervenţie de urgenţă. Ele trebuie făcute înainte ca febra să devină mare şi ca fenomenele toxice, somnolenţa etc. să apară, dat fiind că atunci eficacitatea lor devine extrem de problematică. De asemenea, în anemia „acrestică" transfuziile constituie singurul tratament, desigur paliativ.

ANEMII PRIN DEFICIT DE GENERARE

Am arătat, în introducere, că orice anemie rezultă dintr-un dezechilibru între hematopoeză şi hemoliză şi că hematopoeza poate fi deficitară în generarea elementelor celulare tinere, în maturaţia lor sau în încărcarea celor roşii, funcţional necesară, cu hemoglobină.

Grupa anemiilor prin deficit de generare a elementelor mieloice tinere este mai puţin omogenă decît celelalte grupe.

Deficitul generării constă uneori în siderarea dintru început a înmulţirii elementelor celor mai tinere, în distrugerea, în golirea celulară a hemomedulei.

Alteori, deficitul generării constă din înlocuirea parenchimului eritropoetic prin meta- sau neoplazie.

ANEMII PRIN HIPOPLAZIE (mielotoxice)

Etio-patogenie. Lezarea măduvei oaselor poate fi determinată de substanţe toxice exo- sau endogene.

Benzenul, agent mielotoxic exogen, este o hidrocarbură, care se găseşte — pură sau sub formă de derivaţi — în produsele de distilare a huilei numite benzoli. Benzolii nu trebuie confundaţi cu „benzina", nume sub care sînt uneori desemnate esenţe ale petrolului, complet lipsite de benzen. Vaporii benzolici sînt mai grei decît aerul. Ei sînt prezenţi în fabricile de prelucrare a cauciucului, deoarece lipirea acestuia se face cu ajutorul benzolilor. De asemenea, se folosesc benzoli în heliogravură, în fabricarea oglinzilor, în degresarea pieilor, în prepararea materiilor colorante etc.

Scanned with OKEN Scanner

Benzenul inhalat pare să acţioneze direct asupra măduvei, prin karioclazie însoţită de inhibiţie a kariokinezei, cu aplazie consecutivă. De asemenea, el are o acţiune indirectă, prin modificările metabolice produse: scăderea rezervelor de sulf, de vitamină C, de vitamine aparţinînd complexului B, toate avînd repercusiuni asupra oxidoreducerii.

Arsenicul, *bismutul*, *mercurul*, *aurul* dau intoxicaţii cronice, de obicei medicamentoase.

Noile antiepileptice de sinteză (anumiţi derivaţi de hidantoină şi trimetadionul) au fost semnalate în ultimul timp printre agenţii toxici ai hemocitopeniilor.

Antibioticele produc rar anemii, prin modificarea florei intestinale şi carenţe vitaminice consecutive. Streptomicinei i s-au atribuit şi anemii prin agenezie celulară, dar lucrul este încă discutabil. Un antibiotic capabil să ducă la asemenea anemii — extrem de rar însă — este cloromicetina, mai ales dacă dozele au fost mari şi administrarea prelungită. De altfel, în molecula cloramfenicolului se află un radical nitrobenzenic. Sulfamidele pot provoca agranulocitoză, anemii hemolitice acute, dar nu şi anemii prin aplazie medulară propriu-zisă.

Razele X sînt de mult cunoscute pentru acţiunea lor distrugătoare asupra celulelor tinere şi, ca atare, folosite în tratamentul leucozelor şi al poliglobuliilor. Un tratament excesiv de acest fel sau expunerea, fără protecţie suficientă, a indivizilor sănătoşi duce la perturbări sanguine diverse, printre care şi anemii.

Alte radiaţii pot determina mielopatii similare. Se notează accidente de acest fel la bolnavii trataţi excesiv cu substanţe puternic radioactive (radiu, toriu X), la personalul medical care le mînuieşte, la fizicienii care lucrează în această ramură, la acei care execută picturi luminoase cu ajutorul unor compuşi de radiu şi de mezotoriu.

Exploziile bombelor atomice împrăştie la mari distanţe radiaţii diverse (emisiune de raze γ, de neutroni etc.), avînd efect rapid sau tardiv asupra organelor hematopoetice.

Nefropatiile, mai ales cele decompensate, cu retenţie azotată se însoţesc destul de frecvent de anemii. Ele nu trebuie confundate cu pseudoanemiile prin retenţie de apă. Patogenia lor comportă şi mecanisme hemolitice, uneori feriprive etc. Cercetările experimentale ale lui Iagnov, Dumitrescu şi Zamfirescu au arătat că ureea, acidul uric şi creatinina nu au acţiune toxică asupra hemomedulei, dar că fenolul, cresolul (produşi de origine intestinală ai aminoacizilor aromatici) şi tiramina (amină ciclică) împuţinează hematiile, în timp ce sărurile de amoniu (formate de rinichi pe seama amoniacului rezultat din dezaminarea aminoacizilor) provoacă hipoplazie medulară, atît în direcţia seriei roşii, cît şi în aceea a seriei albe (*mielotoxice endogene*).

Mixedemul cunoaşte anemii (Bomford, Mendershausen, Milcu şi Pitiş) cu patogenie polivalentă. Uneori intervine un deficit al factorilor enzimatici ai maturaţiei sau al hemoglobinogenezei. În acest caz, tulburarea sanguină este moderată şi se corectează prin tratament cu tiroidă, extract hepatic sau fier. Alteori anemia se produce prin hipoplazie medulară şi prognosticul este mai rezervat.

În anemiile cu aplazie medulară, prin toxici exogeni (*mielotoxice exogene*), cantitatea acestora din urmă este uneori atît de mică, încît se emite ipoteza că ei ar putea juca numai rolul de reactogen. Alteori nici nu se poate pune în evidenţă un factor etiologic precis şi se vorbeşte de „anemia aplastică pură".

Simptomatologie. În anemiile mielotoxice exogene, simptomatologia generală a intoxicaţiei cronice respective nu este obligatorie, date fiind: rezistenţa variabilă a persoanelor supuse acţiunii toxicului, existenţa unui stadiu infraclinic al intoxicaţiei, posibilitatea menţionată ca toxicul să facă de la început doar oficiul de reactogen. Pe de altă parte, persoanele în cauză, intoxicate sau nu, se pot îmbolnăvi, ca oricare altele, de anemii de altă natură, sau pot fi examinate de noi pentru o anemie de tip mielotoxic de-abia după ani

Scanned with OKEN Scanner

de la contactul cu toxicul, cînd este greu de stabilit ce medicamente li s-au administrat între timp, sau care a fost procesul de fabricație în întreprinderea la care au lucrat.

S-a preconizat dozarea anumitor toxice în sînge și în măduvă, de exemplu a benzenului (de notat însă că benzenul suferă în organism numeroase transformări și că lipsa lui nu exclude intoxicația).

Spre deosebire de anemiile mielotoxice endogene (nefropatii, mixedem), cele exogene duc totuși, destul de des, prin ele însele, la stare generală gravă, cu febră, hemoragii etc.

Infecțiile intercurente (bronhopneumonie, septicemii), hemoragiile sînt frecvente și grăbesc sfîrșitul letal.

Toate acestea nu țin numai de anemie ca atare ci, mai ales, de afectarea concomitentă a granulo- și trombopoezei. Delimitarea anemiilor „aplastice" de agranulocitoză, trombopenie, panhemocitopenie este destul de arbitrară și numeroși autori le descriu în cadrul mai larg al panhemopatiilor. Franck a descris o variantă trombopenică și acută a „anemiei aplastice pure" sub numele de „aleucie hemoragică". Formele de trecere dintre aceasta din urmă și agranulocitoză au fost studiate de Daștaiant. Afectarea predominantă a seriei albe este mai frecventă în intoxicația cu arsenic, bismut, aur. În boala de iradiație, efectul nociv cel mai puternic se exercită asupra seriei albe, apoi asupra seriei megacariocitare și de-abia în al treilea rînd asupra celei roșii.

Examenul hematologic depistează uneori formele incipiente și confirmă alteori natura bolii.

Oligocitemia marcată se poate instala brutal sau, la început moderată, se poate accentua ulterior în mod brusc. Alteori survin remisiuni care nu indică obligatoriu un prognostic favorabil (evoluție ondulatoare, dar progresivă).

Reticulocitemia este normală sau scăzută.

Ușoara creștere a bilirubinemiei indirecte atrage uneori atenția asupra faptului că patogenia hipogeneratoare medulară se complică cu cea hemolitică.

Mielograma subliniază caracterul patogenic al afecțiunii: elementele mieloice nu se mai formează, dispar treptat, măduva este deșartă. Leziunile sînt uneori brutale, ducînd de timpuriu la topirea parenchimului hematopoetic, la înlocuirea lui cu stromă conjunctivă. Ca atare, numărul global de elemente pe milimetrul cub este infim. Nu numai mitozele heteroplastice, diferențiatoare, maturante (ca în anemiile biermeriene), ci și cele homeoplastice sînt siderate. Indecșii de maturație nu sînt, prin urmare, decît foarte puțin reduși. În cazul iradiației cu raze X de pildă, Fieschi a arătat, pe mielograme în serie, că întîi nu mai încep noi kariokineze (profazele se reduc), iar apoi se încetinesc cele începute (se găsesc în special în telefaze). Rezultate similare au obținut, cu teste dinamice bazate pe cariometrie, Iagnov, Micu și colaboratorii.

Tratament. Prognosticul anemiilor prin deficiență a generării celulare este extrem de rezervat, iar resursele terapeutice sînt încă sărace. Ca atare, profilaxia se impune aci cu deosebită acuitate. Ea se bazează pe dozarea prudentă a anumitor medicamente și a radioterapiei, pe măsuri de protecție profesională, pe examene hematologice periodice. În cazul radioterapiei, seriile de tratament vor fi scurte, mai ales dacă se face iradiație totală. Ședințele vor fi spațiate și precedate de control sanguin. La leucozici și eritremici, o scădere prea bruscă va trebui să ne dea de gîndit, chiar dacă numărul elementelor este încă deasupra normalului. În acest caz, vom întrerupe tratamentul și vom renunța să obținem, cu orice risc, cifre normale. Motivul acestei conduite îl furnizează cazurile în care normalizarea bruscă a fost urmată, fără ca radioterapia să continue, de o scădere în continuare, excesivă, a elementelor.

În ceea ce privește tratamentul curativ al acestor anemii, transfuziile de sînge prelungesc adesea viața bolnavilor. Cînd leziunile nu sînt ireversibile, asemănătoare cu cele

necrotice, hemotransfuziile au rol substitutiv în perioada de reparare, care durează de obicei cîteva luni. S-au încercat, fără prea mare succes, transfuzia intramedulară de măduvă sănătoasă şi exsanguinotransfuzia. Penicilina este utilă pentru prevenirea temutelor complicaţii infecţioase. Radioterapia în doze mici, stimulante, extractele leucocitare, vaccinul T.A.B., nucleinatul de sodiu, nucleotidele, acizii aminaţi, vitamina C, extractul de ficat nu au avut nici un efect. Cortizonul, ACTH nu au corespuns speranţelor mari care s-au pus în ele.

În anemiile mielotoxice endogene, tratamentul se adresează în primul rînd afecţiunii de bază (nefropatie, mixedem).

ANEMII PRIN METAPLAZIE ŞI NEOPLAZIE

Cînd o proliferare leucozică sau tumorală cuprinde cvasitotalitatea măduvei, ea nu mai lasă loc eritropoezei să se producă.

Înlocuirea, sau mai exact transformarea sectorului eritropoetic al măduvei, se produce în leucozele acute, în cele cronice, în reticulozele acumulative (tezaurismoze, cum sînt bolile Gaucher, Schuller-Christian, Niemann-Pick etc.), în anumite afecţiuni osoase, cum sînt boala marmorată a oaselor (Albers-Schönberg) la copil şi osteopetroza la adult. În aceste din urmă afecţiuni, osteogeneza invadează canalul medular şi spaţiile areolare ale spongioasei.

Invadarea, distrugerea şi înlocuirea propriu-zisă a parenchimului hematopoetic survine în sarco-leucoze şi în metastazele canceroase osteo-medulare.

În toate aceste anemii există adesea şi alte momente patogenice. Astfel, leucozele mai pot determina un deficit de factor antianemic prin infiltraţie leucozică a peretelui gastric, procesele tumorale maligne mai pot implica hemoragii mici şi repetate, blocaj feric, intoxicaţie, hiposecreţie de suc gastric şi de factor intrinsec în cazul cancerului de stomac etc.

În unele cazuri, comprimarea parenchimului eritropoetic este urmată de o oarecare transformare eritropoetică a altor sectoare ale sistemului reticulo-histiocitar. Această metaplazie „roşie" din ficat, splină etc. nu o compensează de obicei pe cea „albă" din măduvă, aşa încît anemia persistă. În schimb, existenţa unor focare de eritropoeză extramedulară duce la apariţia de eritroblaşti în sîngele circulant. Fenomenul apare mai frecvent în cancerul metastatic osteo-medular decît în leucoze. De altfel, prin granulopoeză extramedulară se explică şi reacţiile leucemoide bine cunoscute ale cancerului.

Cancerul ar putea de altfel provoca alteori excitaţie, cu hiperplazia măduvei sanguinoformatoare.

ERITROBLASTOZE

Pe lîngă eritroblastozele reacţionale din leucoze şi cancere metastatice, există şi altele, primare, cu semnificaţie diferită, numite eritremii sau eritromieloze acute.

Prin morfopatogenie, simptomatologie şi prognostic, ele reprezintă, prin ele însele, o variantă „roşie" a leucozelor, a proliferării de sistem reticulohistiocitar (Kassirski şi Alekseev). Punctul de plecare ar fi, după Vlados şi Kraevski, hemocitoblastul sau proeritroblastul. Hiperplazia trece de organele hematopoetice şi cuprinde vasele sanguine, inima, sistemul nervos, plămînii, suprarenalele etc. Eritroblaştii formaţi nu se maturează. Alături de cei normal configuraţi, apar alţii displastici, cu atipii (paraeritroblaşti). Focarele extramedulare şi o probabilă deficienţă a barierei citodiabazice medulare fac ca eritroblaştii să năvălească în sîngele periferic (unde ajung pînă la 100 000 — 200 000 pe mm³). Lipsa maturaţiei face ca, în acelaşi timp, eritrocitele mature, funcţional active, să scadă progresiv.

Scanned with OKEN Scanner

Anemia rezultă deci, în ultimă analiză, ca şi în leucozele propriu-zise, din înlocuirea parenchimului eritropoetic normal. Proporţia redusă de eritroblaşti ortocromatofili şi de reticulocite creează un „avort" sau „hiatus" eritremic, analog celui leucemic.

Forma tipică a bolii, descrisă de Di Guglielmo, este acută, cu febră mare, hepatosplenomegalie şi evoluţie fatală în circa 1—2 luni.

S-au mai descris o formă subacută (Fieschi) şi alta cronică (Heilmeyer, Schöner). În aceasta din urmă există şi forme intermediare de maturaţie eritroblastică. Durata ei este de circa 2 ani. În stadiul final se remarcă o tendinţă spre hipoplazie medulară. Ar exista cazuri criptogenetice, în care eritroblastoza este pusă în evidenţă numai de puncţia organelor hematopoetice.

Comportarea seriei albe este, în aceste afecţiuni, variabilă. S-au citat leucopenii (de astă dată eritropoeza fiind aceea care „înăbuşă" granulopoeza), dar şi sporuri leucocitare (pînă la 30 000), cu apariţie eventuală de forme tinere în sîngele periferic. Alekseev presupune că există chiar eritro-leuco-mieloze adevărate (eritroleucemii). Ele nu trebuie confundate cu leucoza mieloblastică adevărată, care, într-un prim stadiu, prezintă eritroblaşti (chiar în proporţie mai mare decît elementele albe) în periferie. Originea lor este probabil extramedulară, căci mielograma indică de la început proliferare mieloblastică.

De acest grup mai trebuie apropiată şi anemia infantilă pseudoleucemică. Se pare că ea reprezintă o modalitate reacţională a copilului şi constă, în anemii primitive de altă natură, din hiperleucocitemie, mielocitemie şi eritroblastemie secundare. Originea acestei reacţii este în special extramedulară, dar nu devine ubicuitară, ca în leucoze, ci se mărgineşte la exagerarea activităţii unor organe hematopoetice ale copilului (ficat, splină, ganglioni limfatici).

POLIGLOBULII

(policitemii)

Etio-patogenie. *Pseudopoliglobulii.* Mărirea numărului de hematii pe unitatea de volum de sînge poate fi simulată de micşorarea cantităţii de plasmă. Faptul survine atunci cînd aportul de apă scade (de exemplu, stenoză pilorică), pierderea ei creşte (vărsături incoercibile, diaree şi transpiraţie profuză), sau migraţia ei spre ţesuturi se accentuează (în orice stază capilară).

Compensarea hipoxiei constituie principalul mecanism patogenic al poliglobuliilor „simptomatice". Respiraţia este asigurată, succesiv, prin schimbul de O_2 şi CO_2 dintre sîngele capilarelor pulmonare şi aerul atmosferic inspirat, transportul sanguin al O_2 de către hemoglobina din eritrocite, vehicularea acestora în aparatul circulator ş.a.m.d. O deficienţă într-unul din aceste sectoare duce la supraactivitatea compensatoare a celorlalte. Repercusiunile circulatoare ale anemiei constituie un bun exemplu. Hipoxiile de alte origini decît cea oligocitemică pot, la rîndul lor, să ducă la poliglobulie, în primul rînd prin trecerea imediată de hematii din depozitele sanguine în torentul circulator. Lang a arătat că, ulterior, sub acţiunea hipoxiei, eritrocitodiabaza măduvei este mărită, iar diferenţierea şi maturaţia sînt accelerate.

Se întîlnesc poliglobulii compensatoare în următoarele împrejurări:

1. Lipsa aerului atmosferic la nou-născuţi, în primele momente, înainte de a începe să respire. Numărul de hematii se menţine de altfel superior aceluia al adulţilor, de-a lungul întregii prime copilării. Hemoglobina *F* (fetală), care este treptat înlocuită de hemoglobina *A* (a adulţilor), fixează mai greu fierul.

2. Scăderea presiunii oxigenului din aerul atmosferic la mari altitudini (aviatori, alpiniști).

3. Hipoxia endogenă în: *a)* afecțiuni pulmonare care micșorează suprafața destinată hematozei: arterită pulmonară, stenoze bronșice, astm bronșic, bronșiectazii, bronșiolite obliterante, sclero-emfizem, pneumoconioză, pneumotorax etc. (Sirotinin, Cerneaev, Șneider, Gheukin, Lebedev, Simighina-Sveșnikova).

b) afecțiuni cardiace care încetinesc curentul circulator (insuficiență) și, mai ales, care permit amestecul sîngelui arterial, oxigenat, cu cel venos (malformații congenitale cianogene).

4. Intoxicații care micșorează valoarea funcțională a eritrocitului, prin formare de methemoglobină (anilină, piridină, nitrobenzol). Într-o vreme s-a susținut teoria că și hemoglobina poliglobuliei primare ar lega insuficient oxigenul.

5. În unele boli de sînge: reparații excesive ale unor anemii, care trec astfel la extrema contrară, poliglobulia.

Faptul a fost semnalat la începutul remisiunilor spontane sau terapeutice ale anemiei Biermer și reticulozei hemolitice icterigene. În aceasta din urmă, după splenectomie, poliglobulia poate persista cîteodată luni și chiar ani.

S-au citat poliglobulii în stadiile inițiale ale leucemiei și eritroblastozelor, în metastazele medulare ale cancerului prostatic, mamar, bronșic etc.

Ruperea echilibrului dintre eritropoeză și eritroliză în favoarea celei dintîi:

1. Distrugere redusă a hematiilor îmbătrînite de către splina insuficientă în cazuri de tuberculoză, atrofie sau calcificare splenică, ciroză splenomegalică etc. Cercetări asupra efectului vicariant al extractului splenic au efectuat Lupu și Petrescu.

2. Stimularea eritropoezei de către produșii de hemoliză, în caz de intoxicație cu substanțe hemolizante în doze mici (toluilendiamină, arsenic, atoxil). Cantacuzino a obținut poliglobulie și cu doze mici de hemolizine. S-a observat uneori același fenomen după aplicare de raze X sau de radiu în doze mici. Poliglobulia mai poate fi produsă prin stimulare probabil directă a eritropoezei de către o serie de alte substanțe: cobalt, fier, mangan, cupru, mercur, fosfor. În ceea ce privește efectul poliglobulizant al adrenalinei, el se datorește acțiunii vasoconstrictive de „stoarcere" a eritrocitelor din depozite.

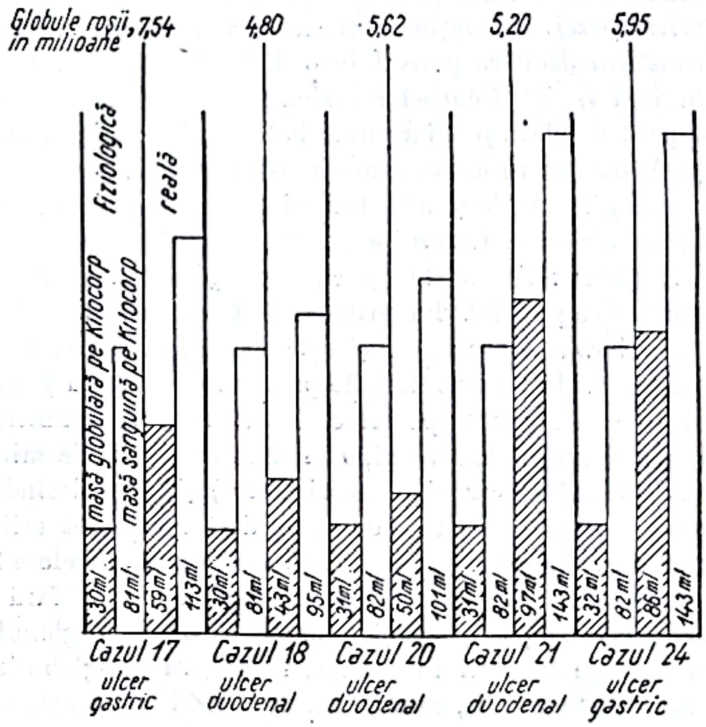


Fig. 56 — Poliglobulia la ulceroși (diagramă după S. Iagnov și colaboratorii).

3. Stimularea eritropoezei de către factorii endocrini și nervoși de integrare, respectiv prin dereglarea lor în sens stimulator:

a) Unii autori emit ipoteza unei supraproducții de factor intrinsec în boala ulceroasă. Un mic spor de hematii în cursul acesteia este într-adevăr uneori prezent. În parte,

el s-ar mai putea datora şi excitării măduvei de către hemoragiile oculte, precum şi hemoconcentraţiei, în caz de stenoză pilorică concomitentă (organică sau funcţională, frustă, exprimată doar prin sindrom Reichmann).

Unii autori atribuie poliglobulia primară tot unei hiperproducţii de factor intrinsec, considerînd-o simetrică patogenic cu anemia Biermer. Încercările de tratament prin drenaj al sucului gastric pe sondă Einhorn, spălături gastrice şi chiar gastrectomie nu au dat însă rezultate, iar injecţiile de suc gastric bogat în factor intrinsec nu au provocat la om poliglobulie.

b) Am citat mai sus poliglobuliile trecătoare ale remisiunilor terapeutice din boala Biermer. La o bolnavă de-a noastră, cu boală Werlhof, tratată anterior de un medic cu „hepar" în doze mari, ritmul mitogenezei — stabilit pe baza cariometriei eritroblastice — era mult scurtat la internarea în clinică. Totuşi, reproducerea unei poliglobulii durabile cu ajutorul extractelor hepatice, conţinînd factor antianemic în stare activă, nu s-a dovedit posibilă. Hemotransfuzia de la un poliglobulic la un biermerian nu înlătură anemia, ceea ce confirmă că sîngele celui dintîi nu conţine cantităţi crescute de factor antianemic.

c) Poliglobulii moderate au fost semnalate în hipertireoze. Parhon a izbutit, încă din 1911, să producă focare metaplazice de eritropoeză prin administrare, la animale, de tiroidă. Milcu şi Pitiş constată o netă hiperreticulocitemie în cursul tratamentului cu tiroidă. Kolomova-Paevskaia susţine că preparatele de tiroidă provoacă spor eritrocitar la indivizii normali, dar nu şi la basedowieni. Asupra rolului tiroidei în hematopoeză stăruie însă divergenţe mari, ceea ce s-ar putea datori, între altele, metodelor static-morfologice de studiu folosite. Există autori care tăgăduiesc acţiunea excitatoare directă a tiroidei asupra eritropoezei. Ei susţin că eventualul spor eritroblastic medular şi eritrocitar periferic n-ar constitui decît răspunsul la o distrucţie mărită. Iagnov, Pappo şi Simionovici constată însă că aspectul curbelor cariometrice eritroblastice trădează stagnări mitogenetice (curbe supradenivelate şi chiar dublu boltite), iar nu accelerare mitogenetică (curbe scobite şi ascuţite), ca în procesele hemolitice adevărate.

d) Tumorile şi alte leziuni ale regiunii diencefalo-hipofizare se întovărăşesc frecvent de poliglobulie. Leziuni experimentale ale aceleiaşi regiuni şi intoxicaţii cu CO cu tulburări diencefalice se însoţesc de poliglobulie. Toate acestea întăresc ipoteza unor autori, după care poliglobulia primară ar fi cauzată de o dereglare nervoasă:

Curba cariometrică şi calcularea pe baza ei a ritmului mitogenetic au avantajul că pun în evidenţă modalităţile prin care evoluează poliglobulia primară şi faza evolutivă în care se află cazul special cercetat. Iagnov, Dumitrescu, Dimitriu şi Micu au constatat, la poliglobulicii mai vechi, o frînare în procesul de mitogeneză (curbe cariometrice puternic dublu boltite şi cu debit uneori scăzut) şi, atunci cînd eritrocitemia creşte mai mult, chiar o hipogenerare, atestată de altfel de împuţinarea eritroblaştilor pe milimetrul cub de suc medular. Această hipofuncţie eritropoetică tinde să dispară de îndată ce numărul de hematii din sîngele periferic începe să scadă, fără a reveni însă la valoarea normală. Lucrurile se petrec ca şi cum eritropoeza poliglobulicului este reglată pentru un număr crescut de hematii în periferie. Măduva poliglobulicilor se comportă, în prezenţa unei „periferii" normale, ca măduva normală în prezenţa, de exemplu, a unei anemii posthemoragice. Mecanismele frenatoare nu intră în acţiune decît cînd inundarea periferică cu eritrocite devine foarte accentuată. Dacă în această din urmă fază eritrocitemia nu revine complet la normal, în ciuda hipomitogenezei şi a hipomaturaţiei, faptul trebuie atribuit eritropoezei extramedulare, metaplazice. Cercetările autorilor citaţi, pe iepuri, cărora le-au produs poliglobulie experimentală cu ajutorul injecţiilor de clorură de cobalt, confirmă datele clinice. Deosebit de interesantă a fost accentuarea poliglobuliei la iepuri, avînd numărul de eritrocite în sîngele periferic stabilizat de circa 3—4 săptămîni, atunci cînd au

Scanned with OKEN Scanner

fost supuşi somnului medicamentos. În acest caz, tendinţa frenatoare a măduvei (respectiv hipomitogeneza şi hipogenerarea) a dispărut, ceea ce indică natura nervoasă centrală a mecanismului respectiv. La poliglobulici, acţiunea reglatoare a sistemului nervos central este evident insuficientă. Înlăturarea sa experimentală ne-a arătat că evoluţia devine în acest caz încă şi mai gravă. În lipsa oricărei reglări nervoase, factorii excitatori încă necunoscuţi pot acţiona nestingheriţi.

Anatomie patologică. La necropsie, organele sînt pline de sînge. Microscopic, se observă capilare burate cu hematii şi, pe alocuri, hemoragii sau tromboze.

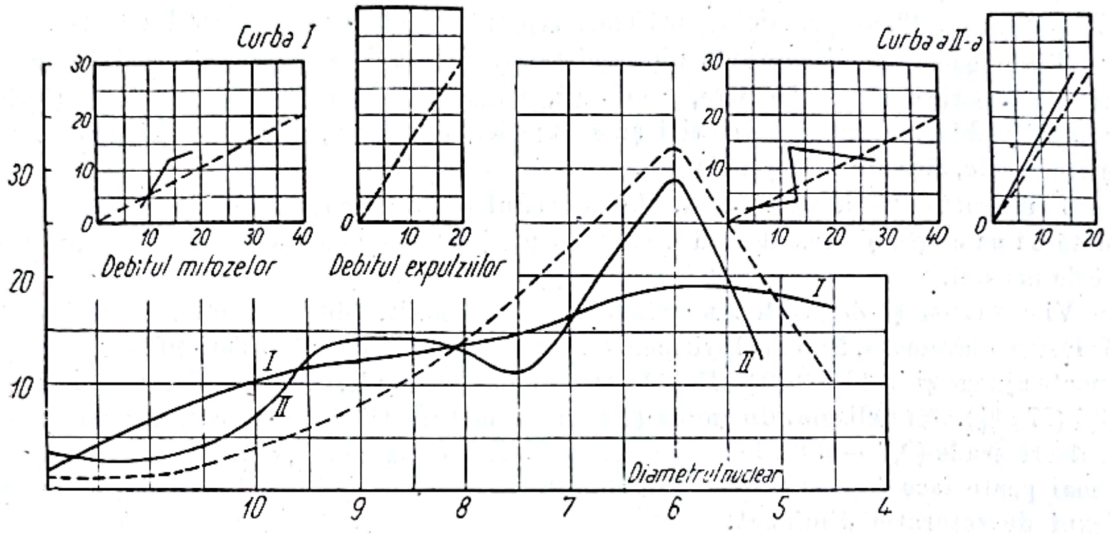


Fig. 57 — Curba cariometrică de hipofuncţie mitogenetică în poliglobulie (reprezentare grafică după S. Iagnov şi colaboratorii).

Ficatul, mărit de volum, are o culoare brună-roşiatică. Capilarele sinusoidale sînt dilatate, comprimînd cordoanele de celule hepatice. Apar chiar leziuni de ciroză asociată.

Splina este mult mărită. Foliculii sînt mici, atrofici. Pulpa roşie este intens hiperemică şi prezintă reacţie sinuzală de tip macrofagic. Se remarcă o sideroză moderată. Nu se constată transformare mieloidă, eritroblastică sau mielocitară.

Măduva oaselor este roşiatică, chiar şi la nivelul oaselor lungi. Hemoragiile, trombozele şi infarctele vechi ajung să împartă măduva prin fişii de ţesut conjunctiv.

Simptomatologie. *Simptomatologia generală* este dominată de:

1. Supraîncărcarea întregului aparat circulator de către masa sanguină totală şi globulară, mult crescută.
2. Încetinirea curentului circulator cu dilataţie vasculară.
3. Lezarea capilarelor, cu eventuale hemoragii consecutive.
4. Aglutinarea elementelor figurate (numărul trombocitelor este mărit), cu tromboze vasculare diverse.

Pielea are o culoare roşie-purpurie, mai intensă la extremităţi. Capilaroscopia arată un număr crescut şi o dilatare a capilarelor. Uneori se produc atrofii cutanate circumscrise sau ulcere crurale. Venele subcutanate sînt dilatate şi foarte vizibile.

Bolnavii au parestezii, dureri în membre, eventual şi cianoză mergînd pînă la sindrom Raynaud. Durerile pot avea diverse alte tipuri: epifizare, articulare, pseudogutoase, nevralgice.

Tusea este posibilă, din cauza hiperemiei mucoasei căilor respiratoare sau eventual a unor laringo-bronşite. Radiografia pulmonară arată desen vascular pronunţat şi mici opacităţi care corespund hemoragiilor interstiţiale şi trombozelor subpleurale.

Scanned with OKEN Scanner

Uneori bolnavii acuză dispnee, palpitaţii, anorexie, vărsături, constipaţie, dureri abdominale, mai ales în hipocondrul stîng (prin perisplenită şi mici tromboze ale venelor splenice).

Albuminuria uşoară, cu sau fără cilindrurie, este posibilă, ca rezultat probabil al stazei sanguine din rinichi.

Metabolismul bazal este puţin crescut.

Tulburările de vedere apar frecvent. La examenul fundului de ochi se constată: cianoză a retinei, papilă hiperemiată, artere şi vene dilatate, sinuoase, capilare foarte bogate, în „cap de meduză", uneori mici focare hemoragice; leziunile sînt constant bilaterale.

Tabloul clinic mai cuprinde hipersudoraţie, valuri de căldură, vijîituri în urechi, ameţeli, uneori sindrom Ménière, cefalalgii, somnolenţă sau insomnie, astenie şi chiar tulburări psihice: scăderea memoriei şi a atenţiei, anxietate, stări depresive, confuzive sau maniacale, absenţe epileptoide etc.

Simptomatologie hematologică. Hematocritul arată o masă globulară mult crescută. O dată cu ea creşte şi masa totală a sîngelui pînă la de două sau chiar de trei-patru ori faţă de normal.

Viscozitatea şi densitatea sanguină se măresc mult. Obţinerea unor frotiuri subţiri este foarte anevoioasă. Numărul eritrocitelor este în general de 7 000 000—9 000 000 pe mm³. El poate ajunge şi la 10 000 000—15 000 000 sau chiar mai mult. Hemoglobina creşte pînă la 170% (27 g%). Paralelismul dintre ea şi numărul de hematii dispare cu timpul şi indicele de culoare scade (0,7 — 0,8), în special în perioadele de agravare, cînd hemoglobinogeneza nu mai poate face faţă eritropoezei mult intensificate. 75% din bolnavii noştri au avut indexul de saturaţie diminuat.

Dimensiunile hematiilor sînt normale sau uşor scăzute, dar baza curbei Price-Jones este lărgită, prin anizocitoză. Există uneori uşoară policromazie; în acest caz, reticulocitemia creşte la 1,5—2,7%. Sporul reticulocitar este alteori mascat de numărul global mărit al eritrocitelor; controlul valorii procentuale prin numărătoare la cameră poate pune astfel în evidenţă o reticulodiluţie.

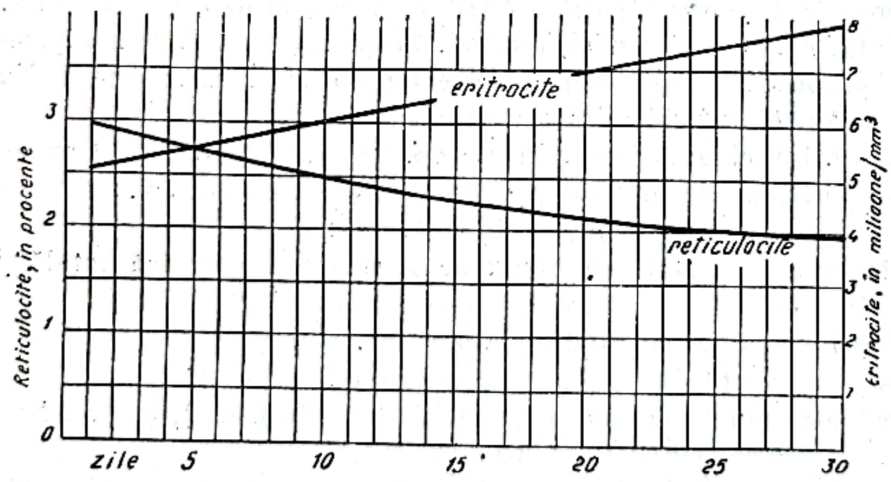


Fig. 58 — Fenomenul reticulodiluţiei (reprezentare grafică după S. Iagnov, E. Dumitrescu şi O. Dimitriu).

V. S. H. este scăzută.

Rezistenţa osmotică şi durata medie a vieţii eritrocitelor sînt normale. Un spor de acid uric şi urobilină în urină exprimă metabolismul intensificat al nucleoproteinelor şi hemoglobinei. Bilirubinemia este de obicei normală sau uşor crescută.

O hiperleucocitemie moderată este obişnuită, între 10 000 şi 30 000 de mm³. Formula leucocitară arată neutrofilie (75—90%), eozinofilie (2—10%) şi chiar bazofilie (1—3%), deviere la stînga, limfocitopenie şi monocitopenie.

Numărul trombocitelor este, în majoritatea cazurilor, crescut. Timpul de coagulare este uneori scurtat.

Scanned with OKEN Scanner

În sucul medular găsim o înmulţire a normoblaştilor (între care foarte numeroşi în mitoză), promielocitelor şi mielocitelor, megacariocitelor. Raportul dintre numărul elementelor din seria roşie şi cel al elementelor din serie albă este crescut. Uneori se produc focare eritropoetice extramedulare. De notat însă că o punctionare a splinei comportă riscuri mărite de hemoragie, dată fiind puternica ei hiperemie.

Evoluţie şi complicaţii. Debutul este insidios.

Durata poliglobuliilor secundare depinde de boala de fond. Cele primare durează, în medie, 6—10 ani. Există şi cazuri cu evoluţie mai rapidă (2—3 ani) sau mai lentă (15—20 de ani şi mai mult).

Mersul bolii este uneori continuu, alteori intermitent, cu perioade staţionare (cînd eritroliza se echilibrează cu eritropoeza pentru o anumită cifră eritrocitemică crescută) şi de agravare (cînd echilibrul se rupe, eritropoeza comportîndu-se ca şi cum în periferie ar fi intervenit o scădere a hematiilor sub normal). După un timp variabil — de obicei de mai mulţi ani — starea generală începe să se altereze, bolnavul slăbeşte, eritrozei i se adaugă cianoza.

Hemoragiile mari constituie adevărate complicaţii, uneori mortale. Sediul lor este extrem de variat: epistaxis, hemoptizie, gingivoragie, hematemeză, hematurie, metroragie, hemoragie meningiană, cerebrală, pleurală, peritoneală etc. Simptomatologia este implicit extrem de polimorfă. De pildă, un bolnav al nostru a fost internat pentru retenţie de urină, consecutivă obstruării colului vezical de către un cheag sanguin voluminos.

Flebotrombozele mari, prin gravitatea lor, pot fi socotite de asemenea printre complicaţii şi cu atît mai mult eventualele tromboflebite. Se citează trombarterite coronariene, cerebrale, digestive, ale extremităţilor etc.

Tulburările circulatoare pot duce la diverse sindrome neurologice: paralizii, hipertensiune intracraniană, nevrită optică.

Insuficienţa cardiacă tardivă sau infecţiile intercurente constituie alte modalităţi evolutive ale poliglobuliilor primare.

Tuberculoza este destul de frecventă.

A mai fost citată transformarea poliglobuliilor primare în eritromieloză acută, în leucoze acute şi mai ales în leucoză mieloidă cronică. În aceste eventualităţi, poliglobulia încetează de a fi o hiperplazie simplă, normotropă şi normotipică, importantă, ca şi tumorile benigne, doar prin cantitatea proliferării. Ea suferă un fel de degenerare malignă, se însoţeşte de ana- şi displazii.

Iradierea intempestivă cu raze X ar juca un rol important în această transformare. Radioterapia greşit dozată ar mai putea produce anemie aplastică mortală sau agranulocitoză.

Tipuri de poliglobulii: Poliglobuliile care survin în împrejurări etiologice bine definite — aşa cum le-am arătat mai sus — sînt deobicei tranzitorii, dispărînd odată cu cauza care le-a produs.

Manifestările acestor poliglobulii secundare sau „simptomatice" sînt mai ales de ordin hematologic.

Spre deosebire de ele, poliglobuliile primare, fără cauză decelabilă *(policitemia rubra vera)*, constituie adevărate boli, tipuri clinice de sine stătătoare, frecvente în special între 40 şi 70 de ani, mai ales la bărbaţi.

Între diversele poliglobulii primare nu există însă o delimitare precisă. Ele se pot combina sau pot chiar succeda la un acelaşi individ.

S-a descris o *poliglobulie solitară*, în care mărirea splinei este atît de redusă, în cît nu poate fi evidenţiată clinic.

Gaisböck a descris de asemenea o *poliglobulie fără splenomegalie*, dar cu hipertensiune arterială.

Scanned with OKEN Scanner

Poliglobulia descrisă de Vaquez şi de Osler se însoţeşte de splenomegalie accentuată, mergînd uneori pînă la ombilic, dar nu şi de hipertensiune arterială.

În locul hiperbilirubinemiei discrete se poate instala un icter franc, de obicei cu hepatomegalie (Mosse). Se presupune că, în acest caz, *poliglobulia se asociază cu o ciroză hepatică.*

Tratament. Tratamentul cel mai vechi îl constituie sîngerarea, prin venesecţie, cîte 400—500 ml pe zi, timp de cîteva zile. După ce s-au totalizat circa 2 litri de sînge, rezultatele sînt surprinzător de bune şi diminuarea numărului de eritrocite persistă mai multe zile. Sîngerarea produce însă şi o carenţă de fier, ceea ce stimulează refacerea eritrocitelor. Volumul lor însă este acum mai mic, iar conţinutul în hemoglobină mai sărac. Apare astfel tabloul „policitemiei clorotice", cu indice de culoare sub 0,7.

Dintre toxicele hemolitice, mai maniabilă s-a dovedit fenilhidrazina. Ea trebuie dozată la fiecare bolnav în parte. În general, se administrează zilnic cîte 0,10 g, în capsule gelatinate. La nevoie, se pot încerca şi doze mai mari, de 2 × 0,1 sau chiar 3 × 0,1 g, sub control repetat al produşilor de hemoliză din urină. După normalizarea numărului eritrocitelor, se dă fenilhidrazină numai de 2 ori pe săptămînă, cîte 0,1 — 0,3 g, ca doză de întreţinere. Accidentele posibile ale tratamentului cu fenilhidrazină sînt: anorexia, vărsăturile, diareea, stările confuzionale. Leziunile hepatice sau renale sînt foarte rare, chiar după ani de tratament. Contraindicaţiile principale le constituie stările caşectice şi senilitatea.

S-au mai încercat, cu efecte bune, vitamina C, zilnic cîte 300—400 mg, şi extractele splenice.

Un loc important în tratamentul policitemiei îl ocupă radioterapia totală, osoasă sau splenică, cu doze de 150 r. Iradierea se întrerupe atunci cînd leucocitele scad la 4 000 pe mm^3.

Cele mai mulţumitoare rezultate le-a dat fosforul radioactiv (Pleşkov, Nikolaeva, Domşlak, Grigoriev, Raevskaia, Petrescu şi Olaru). Fosforul radioactiv este inclus în toate ţesuturile cu metabolism fosforic intens. El se acumulează şi se depune în măduvă, ganglioni limfatici, ficat şi splină. Sînt alterate mai ales ţesuturile cu proliferare mare. În timpul tratamentului, alimentaţia trebuie să fie săracă în fosfor normal, care împiedică acţiunea celui radioactiv. Fosforul radioactiv este utilizat sub formă de fosfat dibazic de sodiu, în soluţie cloruro-sodică izotonică (15 mg Na_2HPO_4 pe ml). Radioactivitatea sa incipientă cuprinde, în aceste condiţii, 0,2—0,4 milicurie pe ml. Se face o injecţie unică cu 3,5—4 milicurie, intravenos. Dacă după 3 luni eritrocitele nu au scăzut sub 6 000 000 pe mm^3, se face o a doua injecţie intravenoasă cu P^{32} (1—2 milicurie). Aceste 2 injecţii sînt de obicei suficiente.

Natriul radioactiv (Na^{24}) are o eficacitate mai mare decît razele X, dar mai mică decît P^{32}.

S-a mai încercat şi utilizarea substanţelor citostatice (etiluretan, azotiperită) şi a antagoniştilor acidului folic.

PATOLOGIA SISTEMULUI LEUCOCITAR

VARIAŢIILE LEUCOCITELOR ÎN DIVERSE BOLI

Modificarea numărului total de leucocite şi a procentului relativ al acestora constituie un indicator preţios al reactivităţii organismului faţă de agenţii nocivi. Schimbările pot interesa toate cele 3 tipuri de leucocite şi uneori au aspecte caracteristice pentru o anumită boală.

Scanned with OKEN Scanner

LEUCOCITOZE. NEUTROFILIA

Leucocitoza reprezintă creşterea numărului total de leucocite peste cifra de 8 000 sau 10 000 pe mm³ şi se datoreşte, de obicei, creşterii numărului de polinucleare neutrofile. De cele mai multe ori este vorba de neutrofilie absolută.

Cauzele neutrofiliei. Neutrofilia se găseşte în:

— infecţii acute;

— intoxicaţii endogene (uremie, acidoză, gută, toxemie de graviditate) şi exogene (intoxicaţii cu CO, veninuri de şarpe, proteine străine, plumb, mercur etc.);

— după hemoragiile severe;

— după intervenţiile chirurgicale, mai ales pe abdomen;

— în neoplasmele de ficat, ale tractului gastro-intestinal şi măduvei oaselor;

— în infarctele pulmonare şi miocardice, în colicile hepatice şi nefretice; în aceste cazuri de natură neinfecţioasă, leucocitoza este de natură reflexă, prin excitarea interoceptorilor;

— după administrarea unor medicamente, ca medicaţia cu nucleotide în agranulocitoză;

— leucocitoza cu neutrofilie este fiziologică la nou-născut, după vărsături repetate, după exerciţiile musculare, muncă excesivă.

LEUCOCITOZE INFECŢIOASE

În pneumonia lobară, în cazurile favorabile, leucocitoza variază între 15 000 şi 30 000 leucocite pe mm³, cu o polinucleoză de 80—90%, şi uneori ajunge pînă la 70 000—100 000 de leucocite pe mm³.

Absenţa leucocitozei implică un prognostic sever în pneumonii şi poate da loc la confuzii cu pneumonia virotică.

Hiperleucocitoza din cursul bolii se reduce la 10 000 după 2 zile de la apariţia crizei, cînd începe să apară şi eozinofilia.

Prognosticul bolii se poate aprecia după intensitatea alterărilor toxice ale neutrofilelor şi după gradul devierii spre stînga a neutrofilelor.

Devierea iniţială la stînga a formulei polinuclearelor (apariţia de forme tinere), urmată de o întoarcere către formele mature, indică un prognostic favorabil. Persistenţa formelor tinere indică, dimpotrivă, un prognostic defavorabil.

În septicemii, reacţia leucocitară depinde de severitatea infecţiei. În cazurile favorabile leucocitele se pot ridica pînă la 30 000—40 000 pe mm³, cu alterări toxice foarte pronunţate şi cu prezenţa formelor tinere, care merg pînă la mielocite. Se notează, de asemenea, dispariţia eozinofilelor în timpul bolii şi reapariţia lor în convalescenţă.

În cazurile grave, mai ales în septicemiile stafilococice, se observă o leucopenie la începutul bolii sau în cursul ei.

Supuraţiile se întovărăşesc de leucocitoză cu polinucleoză neutrofilă (75—90%). Leucocitele prezintă alterări toxice pronunţate.

În formele uşoare se observă o leucocitoză moderată, de la 15 000 — 20 000 leucocite pe mm³ care se normalizează o dată cu ameliorarea. În formele de gravitate medie leucocitoza depăşeşte cifra de 20 000 pe mm³. În cazurile grave se găseşte o leucocitoză mare la început, care durează însă numai cîteva ore, după care urmează o leucopenie.

Apendicita şi alte inflamaţii peritoneale. Deşi în general majoritatea bolnavilor cu apendicită prezintă o leucocitoză, peste 10 000 de leucocite pe mm³, totuşi o cifră inferioară de leucocite în faţa unor semne clinice evidente nu contraindică intervenţia chirurgicală.

În cazurile comune, cu inflamaţie apendiculară, numărul leucocitelor variază între 10 000 şi 15 000 pe mm³ şi în formulă se notează 75—80% polinucleare neutrofile; leu-

cocitele au alterări toxice ++. Cînd procesul începe supraacut, numărul leucocitelor este de circa 20 000 pe mm³ și au alterări toxice +++. O sporire a leucocitelor de la 25 000 la 30 000 pe mm³, cu 90% polinucleare neutrofile și cu alterări toxice ++++ indică o supurație apendiculară.

Osteomielita este întovărășită de o leucocitoză între 25 000 și 50 000 pe mm³, cu predominanța polinuclearelor neutrofile în formulă, cu alterări toxice ++++ și prezența formelor tinere.

În otita medie necomplicată se găsește o ușoară leucocitoză, sau chiar un număr normal de leucocite. O leucocitoză ridicată, cu neutrofilie și alterări toxice, indică extinderea focarului la mastoidă; o leucocitoză după paracenteză indică o complicație.

Meningita datorită meningococului sau cocilor piogeni se însoțește de o leucocitoză pronunțată cu polinucleoză, cu alterări toxice, afară de cazurile grave, lipsite de reacție leucocitară, în care apar doar alterările toxice.

În coriomeningita limfocitară se găsește leucopenie cu neutropenie, dar cu limfocitoză și monocitoză relative.

Erizipelul se însoțește de leucocitoză cu polinucleoză și cu alterări toxice.

Endocarditele infecțioase au un tablou sanguin variabil, după cum procesul este acut sau lent. În formele acute datorite streptococului hemolitic, enterococului, stafilococului, pneumococului și gonococului, leucocitoza variază între 15 000 și 30 000 pe mm³, cu neutrofilie și alterări toxice.

În cazurile fulminante, provocate de stafilococ ori de pneumococ, se găsește de obicei leucopenie, cu alterări toxice.

În procesele lente cu streptococ *viridans* tabloul leucocitar este variabil. În formele obșinuite se găsește o ușoară leucocitoză. În cazurile cu embolii se găsește o leucocitoză de circa 20 000 pe mm³, cu polinucleoză și alterări toxice. În cele mai multe cazuri se mai găsesc, fie celule speciale histiocitare de 10 pînă la 18 microni, cu activitate fagocitară, fie celule lunguiețe cu aspect endotelial (celule monocitoide).

Scarlatina este întovorășită de leucocitoză cu polinucleoză mai mică în cazurile ușoare și mai ridicată în cazurile severe.

Scarlatina este singura boală infecțioasă în care se găsește eozinofilie, chiar de la începutul bolii.

În formele severe se găsesc alterări toxice ++++, corpusculii Döhle și uneori mielociți. În convalescență apare limfocitoza.

Encefalita (von Economo) evoluează fără modificări ale sîngelui și numai uneori se găsește o leucocitoză neutrofilă moderată și cu un număr redus de leucocite cu alterări toxice.

Febra recurentă. În timpul accesului se găsește o leucocitoză cu neutrofilie și monocitoză. Între accese examenul sîngelui este normal; leucopenia cu limfocitoză relativă este un indiciu de încetare a acceselor.

Holera. Se întîlnește o leucocitoză la care contribuie și hemoconcentrația consecutivă deshidratării.

Difteria. În cazurile ușoare nu există o reacție leucocitară. În cazurile moderat severe se observă o leucocitoză în jurul a 30 000 pe mm³ și cu un număr redus de leucocite cu alterări toxice, iar în cazurile hipertoxice leucocitoza lipsește.

Dizenteria bacilară, în faza acută, prezintă o leucocitoză cu neutrofilie.

În tuberculoză leucograma depinde de forma clinică.

În formele acute pneumonice sau bronho-pneumonice, se notează variații mici în plus sau minus ale leucocitelor, cu predominanța polinucleozei neutrofile.

În tuberculoza miliară, ca și în febra tifoidă, la început există leucopenie cu limfocitoză. Totuși, după 2—3 săptămîni tuberculoza miliară se manifestă prin neutrofilie cu mică

Scanned with OKEN Scanner

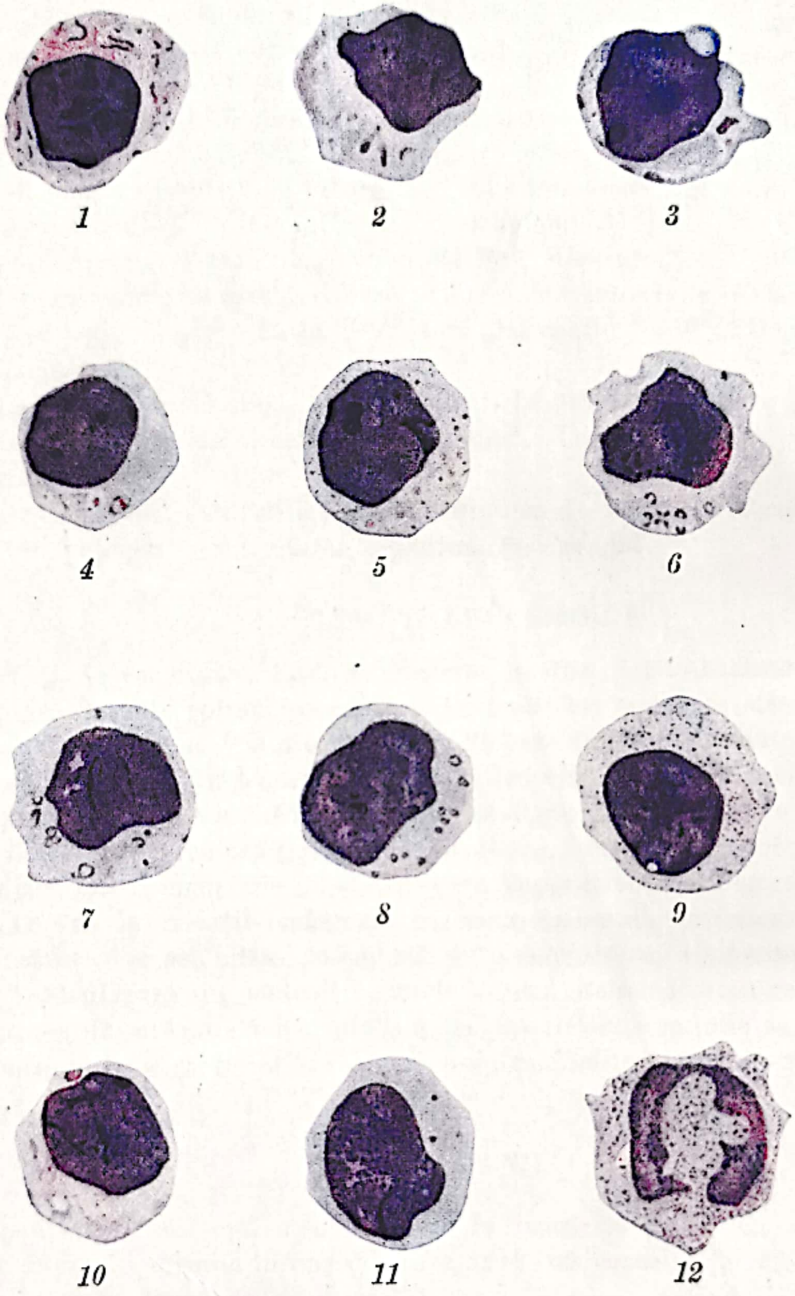


Fig 59 — Alterări toxice în limfocite și granulocite.

Celulele *1* — *10* inclusiv — alterări toxice limfocitare; celula *1* — limfocit normal; celula *12* — granulocit neutrofil cu alterări toxice.

Scanned with OKEN Scanner

deviere spre stînga şi deseori apare eozinofilie. În rare cazuri se găsesc în sînge mieloblaştii descrişi iniţial de Landouzy.

În formele cronice de tuberculoză există mai multe tipuri de leucogramă. Tipul septic prezintă o uşoară leucocitoză cu neutrofilie. Tipul hiperplastic productiv se caracterizează printr-o uşoară leucocitoză cu monocitoză.

Monocitoza considerabilă corespunde apariţiei unor noi tuberculi de tuberculoză productivă. Monocitoza, însoţită de limfocitoză şi de o deviere slabă a neutrofiliei, indică o evoluţie cronică. Monocitoza însoţită de neutrofilie, şi cu număr normal de limfocite sau cu limfopenie, este un simptom de evoluţie acută. Limfocitoza peste 30% arată o evoluţie bună. Formele exsudative, cazeoase, evoluează fără monocitoză.

Tifosul exantematic se caracterizează printr-o leucocitoză de 12 000—14 000 pe mm³ (Slătineanu), cu polinucleoză pînă la 70% şi cu plasmocite 6—10%. Danielopolu găseşte în tifos o mononucleoză.

În boala reumatismală (Bouillaud-Sokolski), în formele în care inima este prinsă, se găseşte o leucocitoză de circa 20 000 pe mm³. Tratamentul cu salicilat de sodiu reduce leucocitoza.

În general, nivelul neutrofiliei este determinat de natura factorului etiologic, virulenţa agentului patogen, reactivitatea organismului invadat.

REACŢII LEUCEMOIDE

Prin reacţie leucemoidă se înţelege creşterea în sînge, atît absolută, cît şi procentuală a numărului de leucocite polinucleare sau de limfocite ori monocite, din care cauză compoziţia sîngelui corespunde aceleia din leucemie. Pe baza tabloului hematologic se pot deosebi 2 grupe principale de reacţii leucemoide: reacţii leucemoide de tip mieloid şi reacţii leucemoide de tip limfatic. Se pot întîlni în tumori maligne cu metastaze în măduva oaselor, în cursul unor infecţii: tuberculoză (miliară, tifobaciloză, tuberculoză abdominală), septicemie, scarlatină, dizenterie, pneumonie lobară, procese supurative, limfo-granulomatoză, în intoxicaţii cu CO, sau intoxicaţii endogene: în coma diabetică, uremică. La copii, reacţiile leucemoide limfatice se pot întîlni în rujeolă, tuse convulsivă, limfocitoza infecţioasă asimptomatică. Tabloul sanguin poate fi în unele cazuri asemănător cu cel din mielo-leucoza cronică: apariţia de metamielociţi, mielociţi şi promielociţi; uneori se poate observa predominanţa eozinofilelor (helmintiaze, pneumonie eozinofilică) sau apar mieloblaşti în sîngele periferic.

LEUCOPENII

Leucopenia este micşorarea numărului de leucocite din sînge sub media normală. Pentru unii autori, leucopenia începe sub cifra de 4 000 leucocite pe mm³, iar pentru alţii ea începe sub 5 000 de leucocite pe mm³.

Leucopenia patologică se datoreşte mai ales scăderii numărului de leucocite granulate, dar pot fi interesate toate tipurile de leucocite.

Leucopenia se găseşte în următoarele împrejurări:

— În *unele infecţii* bacteriene, infecţii cauzate de virusuri sau rickettsii sau infecţii cu protozoare (febra tifoidă, febrele paratifoide, rubeola, gripa, poliomielita anterioară acută, tularemia, boala Botkin, febra ondulantă, denga, Kala-Azar, tuberculoza miliară, malaria).

— În *intoxicaţii cu agenţi chimici şi expuneri la agenţi fizici* (compuşi de benzol, arsenic, antimoniu, dinitrofenol, sulfamide, mercur, salvarsan, petrol, razele X, curieterapie etc., şi, ocazional, amidopirină, antihistaminice etc.);

Scanned with OKEN Scanner

— În *boli de sînge sau de organe hematopoetice*: agranulocitoză, anemie pernicioasă, anemiile feriprive, boala Banti, boala Gaucher, stadiul aleucemic al leucozelor, boala Hodgkin, uneori şi metastaze în măduva oaselor.

— În *carenţele alimentare multiple*, în care intră şi carenţele de vitamine, în *caşexii, stări de debilitate* etc.

— În *condiţii diferite*: şocul anafilactic, leucopenia digestivă din sindromele cu patogenie cortico-viscerală, şocul acut traumatic etc.

— În *leucopeniile imunologice*.

LEUCOPENII INFECŢIOASE

Febra tifoidă şi febrele paratifoide. În febra tifoidă numărătoarea leucocitelor are mare importanţă pentru diagnosticul şi urmărirea complicaţiilor. Formele virulente de febră tifoidă prezintă leucopenie cu limfocitoză, încă din primele zile ale bolii. Formele comune ale bolii se caracterizează prin leucopenie şi limfocitoză, mai ales în al doilea septenar. Numărul leucocitelor variază între 3 000 şi 6 000 pe mm³.

Caracteristică pentru febra tifoidă este lipsa alterărilor toxice în formele necomplicate, element important pentru stabilirea diagnosticului diferenţial cu apendicita, care prezintă polinucleoză cu alterări toxice. În febra tifoidă, formula leucocitară indică o creştere a neutrofilelor în primele zile şi apoi o scădere a lor pînă la convalescenţă, cînd numărul lor se urcă din nou. Numărul de limfocite, din contra, scade la începutul bolii, pentru a creşte în perioada de stare şi a scădea din nou în convalescenţă. Leucopenia coincide cu perioada de puls bradicardic.

Febrele paratifoide prezintă o leucopenie mai puţin importantă decît febra tifoidă. Atît în febra tifoidă, cît şi în febrele paratifoide leucopenia persistă pînă la sfîrşitul bolii.

Complicaţiile din febra tifoidă modifică aspectul leucopeniei. Perforaţiile intestinale, otita, parotidita, pneumonia etc. se însoţesc de leucocitoză şi polinucleoză.

Grupa toxiinfecţiilor provocate de *Salmonella* de tip *Breslau suipestifer* şi alte infecţii, cum sînt cele provocate de *Proteus*, se întovărăşesc de leucocitoză cu neutrofilie. În cazurile severe nu apar alterări toxice ale leucocitelor, lucru foarte important în diferenţierea de formele inflamatoare şi supurative ale abdomenului acut, care au un tablou clinic asemănător, dar care prezintă leucocite cu alterări toxice importante. În formele uşoare, leucograma este normală.

În rujeolă se găseşte o leucopenie între 3 000 şi 4 000 leucocite pe mm³, întovărăşită de limfocitoză, monocitoză şi de aneozinofilie. Boala începe de obicei cu leucocitoză, durînd cîteva zile, înainte de apariţia exantemului. Cu apariţia exantemului se constată o scădere a numărului de leucocite. Dacă la ivirea exantemului nu apare leucopenie aceasta este un semn de complicaţii (mai ales bronhopneumonii sau pneumonii). La sfîrşitul bolii apare o eozinofilie postinfecţioasă.

Apariţia limfocitozei, monocitozei şi a plasmocitelor în cursul bolii este în legătură cu producerea de anticorpi. După cum se ştie, γ-globulinele, suportul anticorpilor, sînt puse în libertate de limfocite, plasmocite şi celulele reticulo-histiocitare.

În rubeolă, la început, apare leucopenie, între 3 000 şi 4 000 leucocite pe mm³, pentru ca mai tîrziu numărul de leucocite să se normalizeze şi apoi să facă loc unei leucocitoze. Rubeola este boala cu cel mai ridicat procent de plasmocite care, împreună cu limfocitele, ating numărul cel mai ridicat între a patra şi a cincea zi de boală.

Gripa se însoţeşte totdeauna de o leucopenie. Numărul de limfocite scade în primele zile, creşte în a patra şi a cincea zi, pentru ca apoi să scadă din nou. Numărul de neutrofile

Scanned with OKEN Scanner

scade în primele zile, apoi crește. Spre sfîrșitul bolii leucocitele sînt în număr de circa 8 000 pe mm³, iar formula leucocitară arată prezența neutrofiliei.

În complicațiile gripei (pneumonie, bronhopneumonie, otită, sau procese supurative) se găsește, chiar de la începutul bolii, leucocitoză cu neutrofilie.

Formele intestinale de gripă se întovărășesc de leucocitoză. În formele grave de gripă, complicate cu pneumonie, pot apărea mielocite și un procent crescut de plasmocite.

Encefalita gripală se dosebește de encefalita von Economo prin prezența de granulații toxice în neutrofile.

În poliomielita anterioară acută, în primele zile de boală, în cazurile grave, se găsește leucocitoză, iar în zilele următoare apare leucopenia, cu limfocitoză relativă.

Tularemia se caracterizează inițial prin leucocitoză, de circa 12 000 leucocite pe mm³, cu deviere spre stînga a neutrofilelor. În plină evoluție se găsește leucopenie cu limfocitoză și cu devierea polinuclearelor neutrofile spre forme nesegmentate.

În hepatita acută icterigenă, forma sclerogenă, Tudoranu, Ivan și Dobrescu au observat leucopenii cu limfocitoză, mononucleoză și eozinofilie. În formele severe se găsește o deviere la stînga a formulei Arneth.

Examenul măduvei oaselor arată o inhibare a glanulocitopoezei (cu mielocite și metamielocite), cu atît mai accentuată, cu cît forma de hepatită este mai gravă. Numărul de monocite și plasmocite este crescut la 25—35% din bolnavi.

În hepatita icterigenă nesclerogenă, examenul sîngelui ne arată, în faza inițială, o ușoară leucopenie cu limfocitoză (60—70%), după unii autori, cu mononucleoză, după alți autori. Spre sfîrșitul fazei icterice apare o leucocitoză cu polinucleoză.

Febra pappataci, denga, Kala-Azar prezintă, de asemenea, leucopenie cu limfocitoză.

Tuberculoza miliară este singura formă de tuberculoză care se manifestă la începutul bolii cu leucopenie și limfocitoză, iar de la a treia săptămînă apar neutrofilie cu deviere spre stînga și eozinofilie moderată.

Malaria. Dacă în timpul primelor accese se găsește o ușoară leucocitoză cu neutrofilie, în perioada de apirexie se găsește constant leucopenie cu limfocitoză relativă și cu monocitoză.

După o serie de accese repetate, în malaria prelungită se găsește leucopenie cu limfocitoză și mononucleoză, atît în timpul apirexiei, cît și în timpul acceselor.

Poliartrita cronică se întovărășește, în o cincime din cazuri, de leucopenie. Cînd îmbracă aspectul sindromului Felty (poliartrită cronică cu adenopatii, splenomegalie și leucopenie), ea se manifestă printr-o leucopenie marcată. Leucopenia poate merge pînă la agranulocitoză, dar are un prognostic favorabil. După cîteva serii de transfuzii, agranulocitoza se transformă în leucocitoză. Totuși, puseurile de agranulocitoză pot reapărea.

LEUCOPENII TOXICE

În intoxicația cu benzol s-a observat, la unele persoane, leucopenie. După Resmeriță, 20% dintre muncitorii care lucrează în industriile ce folosesc benzol prezintă leucopenie, între 3 000 și 4 000 leucocite pe mm³. În măduva oaselor leucocitele arată o deviere spre stînga și granulații toxice. În celelalte intoxicații, cu arsenic, antimoniu, dinitrofenol, sulfamide, mercur, neosalvarsan, gaz muștar, uretan, tiouracil etc., s-au putut observa cazuri de leucopenie în legătură, mai ales, *cu sensibilitatea bolnavilor.*

Roentgenterapia. Bolnavii care fac roentgenterapie și muncitorii sanitari care manipulează razele X pot prezenta leucopenii.

Bolnavii care fac roentgenterapie au inițial o reducere a numărului de leucocite, la început cu limfocitopenie, mai tîrziu cu granulocitopenie. În general, după 5 săptămîni

Scanned with OKEN Scanner

de la aplicarea tratamentului leucocitele revin la normal. Sînt totuşi cazuri în care se observă o leucopenie marcată pînă la 2 000 de leucocite.

Muncitorii sanitari care manipulează razele X trebuie controlaţi hematologic la fiecare 3 luni. Persoanele care la intrarea în serviciu au leucopenii sub 5 000 pe mm³ nu trebuie angajate. Cei cu numărul normal de leucocite se pot comporta în diverse moduri. Unii n-au modificări apreciabile. Alţii, după o leucocitoză iniţială tranzitorie, prezintă o leucopenie, cu o micşorare, mai întîi a numărului de limfocite, şi apoi a polinuclearelor neutrofile. O mare parte din ei prezintă eozinofilie şi mononucleoză.

Leucopenia este în general legată de reactivitatea organismului, de gradul individual de sensibilitate pentru razele X şi de supraexpunerea la raze.

Curieterapia provoacă, de asemenea, leucopenii.

LEUCOPENIILE DIN BOLILE DE SÎNGE ŞI BOLILE ORGANELOR HEMATOPOETICE

Leucopenia se găseşte într-o serie de afecţiuni:

În agranulocitoză (vezi cap. „Agranulocitoză").

În anemia pernicioasă, leucopenia este uneori foarte pronunţată. Un număr prea coborît indică un prognostic defavorabil. În general, leucopenia se însoţeşte de neutropenie. Neutrofilele scad pînă la 30%. Iniţial există o limfocitoză relativă; în ultimul stadiu limfocitoza poate fi absolută. Polinuclearele sînt, de regulă, gigante, ajungînd pînă la 18 microni. Leucopenia se modifică cu hepatoterapia şi cu administrarea de vitamină B_{12}.

În anemiile feriprive, în formele cronice, leucocitele sînt în număr redus, între 3 000 şi 4 000 leucocite pe mm³. În privinţa formulei leucocitare, se observă o uşoară neutropenie.

Boala Banti se găseşte rar sub forma descrisă clasic. Alături de anemie şi trombopenie se găseşte o leucopenie, afectînd mai ales granulocitele. Se ştie că splina, prin intermediul sistemului nervos, este organul leucolitic şi inhibitor al leucopoezei şi că hipersplenismul provoacă o leucopenie marcată, care poate merge pînă la agranulocitoză, iar atunci cînd este întovărăşită de trombopenie şi de anemie foarte intensă, poate duce la panmieloftizie.

În boala Hodgkin, în faza terminală, se găseşte o leucopenie. De asemenea, în cazurile cu splenomegalie, leucopenia poate fi rezultatul inhibiţiei medulare de origine splenică. Unii autori au observat leucopenia în perioadele febrile cu revenire la normal atunci cînd scade temperatura. În special forma abdominală se însoţeşte de leucopenie.

LEUCOPENIILE DIN CARENŢELE ALIMENTARE

În distrofia alimentară, consecutivă alimentării insuficiente sau incomplete, se observă uneori leucopenie.

Distrofia alimentară, alături de scorbut, s-a observat în mai toate războaiele de lungă durată. Această boală a căpătat o mare răspîndire în armata germană, austriacă, sîrbă şi turcă, în primul război mondial. Studii hematologice importante în distrofia alimentară s-au făcut de către autorii sovietici. Privitor la numărul leucocitelor, s-a constatat o leucopenie, cu un număr de leucocite sub 4 000 pe mm³ la 4,8% din bolnavi, iar o leucopenie mai uşoară, între 4 000 şi 7 000 pe mm³, în 52,3% din cazuri. În 37,9% din cazuri s-a găsit un număr de leucocite între 7 000 şi 12 000 pe mm³, iar la 5%, peste 12 000 de leucocite pe mm³.

În forma ascitică a distrofiei alimentare, Istamanova a găsit o tendinţă spre leucopenie cu limfocitoză. Leucopenia din cazurile avansate îşi are explicaţia în leziunile măduvei oaselor, unde se observă atrofia părţii grase a măduvei şi impregnaţia ei seroasă.

În ţară la noi, examenele sporadice, făcute în timpul anilor de secetă în 1946—1947, au arătat, la o parte din bolnavi, leucopenie cu limfocitoză.

Scanned with OKEN Scanner

LEUCOPENII DE ALTE CAUZE

La persoanele alergice, cu o idiosincrazie pentru alimente, se găsesc leucopenii digestive în loc de leucocitoze digestive. Pentru a decela leucopenia digestivă, se dă bolnavului să mănînce alimentul pentru care este sensibil şi se numără leucocitele înainte de masă şi timp de o oră după masă (index leucopenic Vaughan).

Leucopenii digestive în bolile cu dereglare corticală. Cercetările lui Cernişevski şi Iaroşevski au arătat că leucocitoza digestivă nu se mai produce la cîinii aduşi în stare de nevroză.

Tudoranu a semnalat existenţa unei leucopenii digestive în epilepsie şi la 60% din bolnavii cu boală ulceroasă.

Leucopenii imunologice. În ultimul timp s-au descris leucopenii provocate de anticorpi (leucolizine şi leucoaglutinine). *Leucolizinele* au fost studiate în febra tifoidă, malarie, difterie, bruceloză etc. De asemenea, s-au găsit roentgenleucolizine în serurile bolnavilor supuşi la roentgenterapie.

În 1940, Franke a găsit în serul bolnavilor de agranulocitoză leucolizine contra leucocitelor normale. Leucolizinele au fost descrise şi în serul bolnavilor cu hipersplenism (Tudoranu).

Leucoaglutininele au fost descrise iniţial de Moeschlin în serul unui bolnav de agranulocitoză după piramidon. Serul, pus în contact cu o suspensie leucocitară şi incubat 1—2 ore la termostat, aglutinează leucocitele. Uneori este nevoie de încălzirea serului la 56°, iar alteori este nevoie de diluarea serului 1/2 sau 1/4.

Sîngele provenit dintr-o agranulocitoză, inoculat la un voluntar, a provocat leucopenie. În modul acesta s-au putut trata bolnavii cu leucoză limfatică cronică. La unul din bolnavi numărul leucocitelor a scăzut de la 36 000 la 5 400 pe mm^3.

Leucoaglutininele se mai pot găsi la bolnavii care au fost trataţi de multe ori cu sînge conservat, în pancitopenii, purpură trombopenică, boala Marchiafava-Micheli, anemia hemolitică cîştigată, leucoza acută şi cronică, limfosarcom, boala Hodgkin, precum şi pneumonia virotică, monocitoza infecţioasă, tuberculoza splenică, sindromul Felty etc. O categorie deosebită de anticorpi o formează anticorpii antileucocitari din anumite stări alergice sau anafilactice, după piramidon, sulfamide etc. După Moeschlin, piramidonul s-ar fixa pe leucocite, dînd un antigen contra căruia organismul reacţionează prin anticorpi.

MONONUCLEOZE

Variola prezintă mononucleoză şi elemente tinere între care mielociţi, normoblaşti şi plasmociţi.

Varicela se caracterizează printr-o leucocitoză cu mononucleoză şi plasmocitoză.

Malaria. În formele cronice se găseşte o leucocitoză cu mononucleoză. Dacă se găseşte pigment malaric într-un mononuclear, se poate pune diagnosticul retrospectiv, chiar în absenţa paraziţilor din sînge.

Mononucleoza din sînge s-ar putea explica prin localizarea parazitului în ţesutul reticulo-histiocitar şi prin iritarea acestui ţesut, care trimite mononucleare în sîngele circulant.

Alte infecţii. În endocardita lentă, tifosul exantematic, tripanosomiază, febra recurentă, pneumonia virotică etc. se găseşte mononucleoză.

Megamononucleoza toxică a fost descrisă de Şt. Nicolau şi colaboratorii ca un test preţios al stării de intoxicaţie a organismului. Se manifestă printr-o multiplicare a mononuclearelor şi prin apariţia de celule primordiale. Reacţia este precoce, intensă şi durabilă şi este proporţională cu intensitatea intoxicaţiei. În afară de intoxicaţiile profesionale,

Scanned with OKEN Scanner

megamononucleoza se găseşte în arsuri, la răniţii de război, în boala postoperatoare, în eritemul solar, toxicoza infantilă, difterie etc. Mononucleoza precedă simptomatologia clinică a intoxicaţiilor profesionale, comportîndu-se ca un semnal de alarmă. Fiind un reactiv foarte sensibil, megamononucleoza ar putea servi ca un verificator al corectării instalaţiilor defectuoase din uzine.

EOZINOFILIA

Este o reacţie a organismului care se constată mai ales în stările alergice şi bolile verminoase, atît în sînge, cît şi în măduva oaselor. Se găseşte în clinică în *boala serului*, *în reacţiile alergice ale pielii*, *în astmul bronşic*, *colitele muco-membranoase*, *urticarie*, *eczemă*, *anumite migrene*, *edemul Quincke*, *psoriazis*, *pemfigus*, *purpură reumatoidă* etc. Se găseşte de asemenea în scarlatină, periarterita nodoasă, trombarterita obliterantă şi în infecţiile reumatismale.

Eozinofilia este prezentă în *parazitozele cu tenie*, *ascarizi*, *Taenia echinococcus*, *oxiuri*, *tricocefal*, *trichină* (în cantitate mare), precum şi în *infiltratul Loeffler* provocat de trecerea larvelor prin plămîni.

Eozinofilia este foarte frecventă în boala Hodgkin, în unele splenomegalii nedeterminate, în tumorile maligne, în carenţa alimentară etc. Ea se găseşte la unii radiologi şi la bolnavii expuşi razelor X.

Eozinofilia cu splenomegalie *(eozinofilia persistans)* a fost descrisă de von Giffin în 1919, şi este considerată ca o reacţie alergică a ţesutului reticulo-histiocitar.

Eozinofilia tropicală se găseşte în India, Indonezia, Peru, Africa şi prezintă 2 forme:

— Forma acută, întovărăşită de pneumonie, durează 4—5 săptămîni.

— Forma cronică cu tuse, spută cu eozinofile, dispnee şi subfebrilitate. Bolnavii au leucocitoză, iar în ser au aglutinine la rece. Reacţia Kahn este pozitivă. Radiologic, se găseşte o afectare a plămînului, adesea cu infiltrate şi mai rar cu noduli pneumonici.

LIMFOCITOZA

Limfocitoza este termenul prin care se desemnează creşterea numărului de limfocite peste media normală. Trebuie făcută deosebirea între creşterea relativă a numărului de limfocite şi creşterea absolută a numărului acestora.

Se găseşte în faza de vindecare a bolilor infecţioase. O limfocitoză cronică se găseşte în *tuberculoză*, *sifilis*, *reumatismul cronic*, *limfogranulomatoză*, iar una trecătoare în *tusea convulsivă*, *parotidita epidemică*, *stările de foame*, precum şi în *limfocitoza acută infecţioasă şi mononucleoza infecţioasă*.

Se găseşte, de asemenea, în neurastenii, afecţiuni endocrine (Basedow etc.), la altitudine ridicată.

În sîngele sugarilor se găseşte o proporţie mare de limfocite, în comparaţie cu adultul. La sfîrşitul primei luni limfocitele sînt în proporţie de 50—60%.

MONONUCLEOZA INFECŢIOASĂ
(boala Filatov-Pfeiffer)

Mononucleoza infecţioasă este o boală infecţioasă acută sau subacută, cu evoluţie benignă, caracterizată clinic prin mărirea ganglionilor limfatici şi febră, iar hematologic, prin predominarea mononuclearelor şi a limfocitelor, cu anumite particularităţi.

Scanned with OKEN Scanner

Cunoscută în unele tratate sub numele de febră ganglionară, descrisă de Pfeiffer în 1888, mononucleoza infecţioasă a fost descrisă cu 3 ani mai înainte de pediatrul rus Filatov, sub numele de limfadenită idiopatică. Mai este cunoscută sub numele de adenolimfoidită acută sau de monocitoză infecţioasă.

Etiologie şi epidemiologie. Boala poate apărea sporadic sau cu caracter epidemic. Caracterul epidemic, între altele, face să se considere că boala este produsă de un agent patogen specific.

Sînt cunoscute cazuri de contagiune directă de la omul bolnav, prin transfuzie de sînge. Pentru natura infecţioasă a bolii pledează transmiterea la maimuţă prin injectarea unei emulsii de ganglioni proveniţi de la bolnavi cu mononucleoză infecţioasă.

Faptul că transmiterea bolii de la om la maimuţă se poate face cu material filtrat prin filtru Seitz, arată că agentul patogen este un virus filtrabil. Experienţele lui Wirsung, care a reuşit să transmită mononucleoza infecţioasă prin transfuzie de sînge de la bolnavi la voluntari sănătoşi, punînd în evidenţă, în frotiurile din puncţia ganglionară, incluzii virotice intracelulare, arată, o dată mai mult, caracterul virotic al bolii. Experienţele au fost confirmate şi de alţi cercetători.

Anatomia patologică a fost relativ puţin studiată. Cercetările histologice ale ganglionilor au arătat o uşoară hiperplazie a pulpei ganglionilor limfatici, care încalcă marginea foliculului. Spre deosebire de leucoză în materialul extras prin puncţia ganglionilor limfatici se găsesc, pe de o parte, limfocite cu citoplasmă bazofilă şi limfocite monocitoide specifice afecţiunii, iar pe de altă parte, o proliferare de plasmocite care seamănă cu celulele epitelioide din tuberculoză. Acest proces de hiperplazie cu reacţia reticulo-endoteliului din cursul mononucleozei infecţioase, avînd un caracter reactiv, se deosebeşte net de hiperplazia leucemică totală a gaglionilor limfatici (Kassirski). Procesul patologic în mononucleoza infecţioasă cuprinde şi alte organe în afară de ganglioni, şi anume: splina, ficatul, plămînul şi sistemul nervos. La bolnavii decedaţi accidental s-au găsit leziuni ale sistemului nervos central, ale miocardului, ficatului şi rinichilor. Histologic, ficatul prezintă leziuni de degenerescenţă celulară, infiltraţii cu celule rotunde şi infiltraţii în capsula Glisson. S-au descris cazuri de ciroză atrofică. Funcţiile ficatului pot fi atinse, indiferent de faptul dacă icterul este prezent sau nu. Mononucleoza infecţioasă determină, prin urmare, o alterare difuză a organelor cu componenţă mezenchimatoasă.

Simptome. Filatov, încă din anul 1885, a făcut o descriere clinică a afecţiunii. Mononucleoza infecţioasă se prezintă sub 2 forme evolutive: o formă acută la copii şi o formă subacută la adulţi. Perioada de incubaţie poate varia de la 5 la 10 zile. Boala începe de obicei acut, însă uneori se pot observa manifestări prodromale: diminuarea apetitului, cefalee, dureri reumatice, dureri în gît şi febră. Uneori apar dureri în regiunea cefei, simulînd debutul unei meningite. Bolnavii au o stare de slăbiciune inexplicabilă; uneori greaţă, vărsături şi epistaxis.

Temperatura se ridică brusc şi ajunge, în 1—2 zile, la 39—39,5°, nivel la care se menţine 4—7 zile, şi revine la normal, în lizis continuu sau ondulant. Curba termică seamănă uneori cu aceea din bruceloză; în general însă are un caracter neregulat. Se pot observa remisiuni matinale. Durata perioadei febrile este variabilă, de la o săptămînă pînă la 1—2 luni. Adesea febra precedă angina şi mărirea de volum a ganglionilor, dar alteori se poate instala după apariţia lor; uneori febra, angina şi adenopatiile apar aproape în acelaşi timp.

Mărirea de volum a ganglionilor limfatici periferici se observă aproape în toate cazurile de mononucleoză infecţioasă. De cele mai multe ori sînt prinşi iniţial ganglionii cervicali situaţi de-a lungul marginii posterioare a muşchiului sterno-cleido-mastoidian, ganglionii cervicali anteriori şi occipitali, apoi se observă tumefierea celor submandibulari, axilari şi inghinali. Modificări inflamatoare apar şi în ganglionii limfatici mediastinali şi abdominali,

Scanned with OKEN Scanner

Prinderea ganglionilor limfatici retrocecali se poate manifesta prin dureri în regiunea ileocecală, dînd tabloul unei apendicite acute. Există cazuri de erori de diagnostic care au dus la apendicectomii. În asemenea împrejurări, diagnosticul se bazează pe examenul sîngelui: polinucleoză cu neutrofilie în apendicită şi polinucleoză cu neutropenie şi limfomonocitoză în mononucleoza infecţioasă. Ganglionii profunzi sînt însă mai rar prinşi de cît cei superficiali.

Mărirea ganglionilor limfatici atinge maximul în a 4—5—6-a zi de boală, se menţine 10—15 zile, după care interval ganglionii încep să diminueze de volum. Uneori hipertrofia ganglionară persistă cîteva săptămîni, şi în rare cazuri cîteva luni. În mononucleoza infecţioasă, ganglionii limfatici sînt dureroşi la presiune, mai duri ca în leucoze, mobili, neaderenţi unul de altul.

Angina este un simptom obişnuit al bolii; în unele rare cazuri poate însă lipsi. Unii bolnavi mai prezintă conjunctivită, rinită, stomatită, afte şi ulceraţii ale mucoasei bucale. Angina poate fi catarală, lacunară, pseudomembranoasă sau chiar ulcero-necrotică (cu bacili fuziformi); mai rar apare otita medie supurată cu streptococ.

Mărirea de volum a *splinei* se întîlneşte în 50% din cazuri; splina depăşeşte cu 2—3 cm marginea falselor coaste, este de consistenţă dură, dureroasă, şi revine încet la normal.

În unele cazuri se găseşte *hepatomegalie*, mai rar *icter*, care a fost interpretat de unii autori ca icter prin retenţie (compresiunea canalelor biliare de către ganglionii limfatici portali); poate fi însă şi de origine parenchimatoasă; s-au văzut şi cazuri de coincidenţă cu o hepatită epidemică.

Ca *tulburări digestive* bolnavii prezintă diminuarea apetitului, uneori greţuri şi vărsături, constipaţie, mai rar dureri abdominale cu diaree.

Unii bolnavi prezintă nefrită cu albuminurie şi cilindrurie; s-au mai observat: miocardită, reacţie meningiană cu albuminorahie, manifestări de encefalită, precum şi un sindrom polinevritic cu pareză facială, paraplegii, reacţii bulbare, cerebeloase etc.

Pe piele pot apărea erupţii de diferite tipuri: macule, papule, exanteme scarlatiniforme, purpură etc.

Din punct de vedere clinic, unii autori deosebesc 3 forme de mononucleoză infecţioasă: forma anginoasă, ganglionară şi forma febrilă.

La copii boala are o evoluţie acută cu debut brusc, cefalee, stare generală proastă şi febră. Se caracterizează prin adenopatii, mai ales cervicale, fără evoluţie către supuraţie, prin dureri la deglutiţie şi angină, prin febră, care durează circa 2 săptămîni, prin splenomegalie şi printr-o leucocitoză sporită.

La adulţi mersul bolii este subacut şi variază după cele 3 tipuri: anginos, ganglionar şi febril.

Forma anginoasă (angina mononucleară) începe cu febră şi angină lacunară, pseudomembranoasă sau ulceroasă. Uneori angina seamănă cu cea difterică; alteori se observă angină de tip Vincent sau gingivită cu sîngerări, cu ulceraţia pilierilor şi a vălului palatului. De cele mai multe ori sînt prinşi şi ganglionii limfatici, însă aproape totdeauna aceştia sînt dureroşi la palpare.

Forma ganglionară este cea mai frecventă. Începe cu febră şi apariţia de adenopatii cervicale; în unele cazuri există o perioadă de invazie caracterizată prin indispoziţie, greaţă, vărsături, dureri în regiunea cefei simulînd o meningo-encefalită. Pulsul nu este în concordanţă cu temperatura. Unii bolnavi pot prezenta icter sau purpură. Între a patra pînă la a zecea zi de boală poate apărea o erupţie de pete lenticulare, ca în febra tifoidă, sau rubeoliformă, însoţită de ascensiune termică. Erupţia dispare în general la apariţia adenopatiilor. Ganglionii, avînd dimensiunile unei alune, iar alteori ale unei nuci, sînt foarte dureroşi; revin la dimensiuni normale în general după 2 săptămîni. Splina este mărită în 50%

Scanned with OKEN Scanner

din cazuri şi rămîne aşa mult timp după scăderea temperaturii. Se notează, de asemenea, hepatomegalie.

Forma febrilă începe cu o stare de oboseală, dureri musculare şi la încheieturi, cefalalgie, greaţă, vărsături şi febră. Între a patra şi a zecea zi se poate ivi o erupţie peteşială, pot apărea hepatomegalie şi splenomegalie.

Examenul hematologic dă indicaţii preţioase pentru stabilirea diagnosticului de mononucleoză infecţioasă.

În perioada de invazie se găseşte o leucocitoză între 20 000 şi 40 000 pe mm³, cu neutrofilie şi cu deviere spre stînga a polinuclearelor. Mai rar este vorba de o leucopenie.

O dată cu apariţia adenopatiilor, numărul de polinucleare neutrofile începe să scadă, pe cînd numărul de mononucleare începe să crească, ajungînd de la 40 pînă la 80% din elementele albe.

Creşterea numărului elementelor monocitoide şi limfocitoide dă loc, pentru unii medici de laborator, la confuzii cu leucozele. Examenul calitativ, însă, al elementelor mononucleare ne dă date atît de caracteristice pentru mononucleoza infecţioasă, încît un examen atent îndepărtează repede diagnosticul de leucoză. Modificările sîngelui sînt cu totul deosebite de cele care se pot întîlni în reacţiile leucemoide limfatice simptomatice sau primitive. Limfocitozele pure nu ţin de mononucleoza infecţioasă. Kassirski accentuează că în mononucleoza infecţioasă modificările sanguine interesează cele 3 tipuri de celule: limfocite, monocite şi plasmocite (reacţie celulară mixtă mono-limfoplasmocitară), putîndu-se observa predominanţa unora sau altor forme celulare, de exemplu creşterea celulelor monocitare sau a celor plasmatice.

În formele acute de mononucleoză infecţioasă în sînge se observă uneori predominanţa elementelor limfoide, însă sînt limfocite obişnuite, limfocite tinere cu zonă de protoplasmă îngustă, macrolimfocite şi prolimfocite cu protoplasmă multă, cu o structură mai regulată a nucleului şi resturi de nucleoli. În leucoza limfatică acută predomină limfoblaştii.

În mononucleoza infecţioasă, alături de *limfocite* se găsesc şi *monocite obişnuite* şi uneori celule plasmatice. Caracteristică însă este apariţia de celule plasmatice atipice, celule anormale de diferite dimensiuni, care se deosebesc de limfocite prin mărimea şi structura nucleului, şi de monocite, prin aspectul protoplasmei. Kassirski le numeşte limfomonocite şi descrie 3 tipuri principale.

Primul tip de celule limfomonocitare cuprinde elemente cu nucleul asemănător aceluia al limfocitelor, însă cu cromatina dispusă mai difuz şi mai regulat; protoplasma este bazofilă ca la celulele plasmatice, vacuolizată din loc în loc, conţine granulaţii azurofile şi are contur neregulat, asemănător cu pseudopodele.

Al doilea tip de celule se caracterizează prin nucleul în spiţe de roată, amintind pe cel al plasmocitului, însă cu contur neregulat; protoplasma este mai puţin bazofilă decît a celulelor de primul tip. Se întîlnesc şi celule cu protoplasmă clară, aproape necolorată, în proporţie de 4—5%.

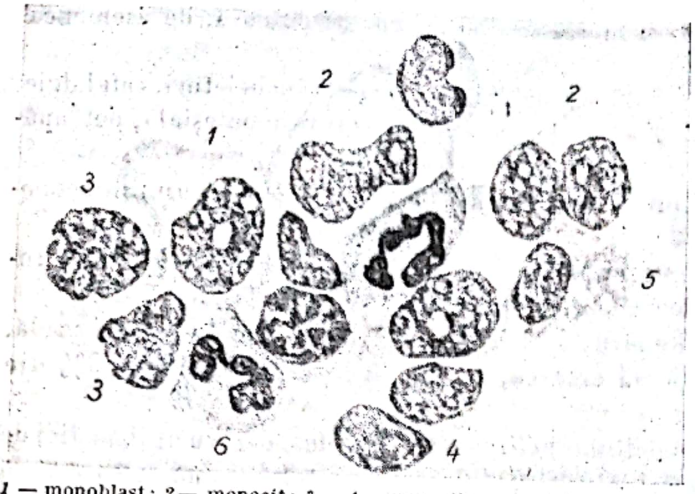
Al treilea tip de celule limfomonocitare sînt de dimensiuni mari (20—25 μ); au nucleul cu structură spongioasă fină, protoplasmă multă, cu bazofilie mai mult sau mai puţin pronunţată. În afară de aceste celule anormale, se găsesc şi plasmocite în proporţie de 20 pînă la 30%. În unele cazuri se găseşte eozinofilie. Nu se găseşte niciodată bazofilie, semn important pentru infirmarea diagnosticului de leucoză.

Lipsa anemiei şi a sindromului hemoragic îndepărtează diagnosticul de leucoză acută.

În afară de rarele cazuri în care se găsesc hemoragii (epistaxis, hemoragii bucofaringiene, purpură etc.), nu se ajunge la anemie severă.

Puncţia măduvei oaselor joacă un rol hotărîtor în stabilirea diagnosticului. Medulograma este de obicei normală, rareori prezintă o reacţie analogă celei ganglionare, cu reacţie reticulară.

Scanned with OKEN Scanner



1 — monoblast; *2* — monocit; *3* — *4* — monocite cu variate forme de evoluţie nucleară; *5* — celulă reticulară plasmatică; *6* — neutrofil segmentat (după Moeschlin)

Fig. 61 — Punctat splenic în mononucleoză infecţioasă.

Examenul microscopic al sucului, recoltat prin puncţia ganglionilor limfatici sau a splinei, pune în evidenţă un număr crescut de limfocite şi prolimfocite, unele cu protoplasmă intens bazofilă. Se mai găsesc de asemenea celule mari reticulo-endoteliale în mitoză, celule patologice, care ar fi rezultatul reacţiei specifice a ţesutului reticulo-endotelial faţă de agentul infecţios.

Diagnostic serologic. Pentru diagnosticul serologic al mononucleozei infecţioase, se foloseşte testul Paul Bunnell, heterohemaglutinarea, care se bazează pe faptul că în sîngele bolnavului de mononucleoză infecţioasă cresc hemaglutininele faţă de eritrocitele de oaie. În timp ce serul uman normal aglutinează eritrocitele de oaie în diluţia 1 : 4, în mononucleoza infecţioasă titrul aglutininelor creşte, atingînd şi depăşind 1 : 200, 1 : 400, 1 : 800. Pentru un diagnostic pozitiv este necesar un titru de 1 : 200. Unii autori consideră reacţia pozitivă începînd de la titrul 1 : 16 (Kassirski).

Testul Paul Bunnell este pozitiv începînd din ziua a patra de boală, atinge maximul în ziua a şaptea şi durează multe luni (10 luni) după vindecare (Alekseev).

Reacţia uneori poate dispărea în 2 săptămîni, alteori întîrzie să apară pînă la 10 săptămîni, sau nu apare de loc. Titrul serului nu este în raport cu gravitatea bolii. Testul nu este specific; el poate fi găsit pozitiv şi în boala serului, pneumonia virotică, tuberculoză şi sifilis, leptospiroză, şi cu titru mic, chiar în serul normal etc.

Aglutinina din serul bolnavilor de mononucleoză infecţioasă diferă de cea care se găseşte în boala serului şi în serul normal, prin faptul că este adsorbită de hematiile de bou, dar nu şi de extractul de rinichi de cobai. Aglutinina din boala serului este adsorbită şi de hematiile de bou şi de rinichi de cobai, iar aglutinina din serul normal este adsorbită numai de rinichiul de cobai.

Tehnica. Se fac, într-o serie de tuburi de aglutinare, diluţii din serul bolnavului, de la 1/5 pînă la 1/5 000. Se adaugă la fiecare tub 0,1 ml dintr-o suspensie de 2 % hematii de oaie în soluţie cloruro-sodică izotonică, spălate de 3 ori. Ultima spălare se face prin centrifugare, aşa fel încît sedimentul să ocupe circa jumătate din volumul iniţial. Tuburile se pun la termostat la 37°, timp de o oră, după care se ţin o oră la temperatura camerei, apoi se lasă la gheţar peste noapte. Dimineaţa se pun din nou la termostat la 37°. Înainte de citirea reacţiei se agită tubul pînă la dispariţia sedimentului. Sînt 3 grade de aglutinare: gradul I cu un singur flocon de aglutinare, gradul al II-lea cu numeroase flocoane şi gradul al III-lea cu flocoane care nu se văd cu ochiul liber.

Forme clinice. Forme incomplete: fără anginâ, cu adenopatie cu predominanţă inghinală sau mediastinală.

— Forme cu simptomatologie tifică sau apendiculară.
— Forme splenice pure.
— Forme cu dureri articulare şi musculare.
— Forme cutanate, cu erupţii morbiliforme, rubeoliforme, urticariene, cu prurit.
— Forme cu localizări pe mucoase; conjunctivită, stomatită, afte.

Scanned with OKEN Scanner

— Forme hemoragice, cu purpură, epistaxis, hematurie.
— Forme pulmonare, cu tuse şi dispnee, cu imaginea pulmonară normală.
— Forme nervoase: paraplegie, diplopie etc. Forme meningiene şi encefalitice.
— Forme cu sindrom Mikulicz.
— Forme grave, uneori mortale, cu ruptura splinei, hipertrofie importantă a ţesutului limfatic mediastinal, cu sufocaţii.

Diagnosticul diferenţial. În perioada iniţială, din cauza anginei, mononucleoza infecţioasă poate fi confundată cu o *anginâ* banală, cu angina Vincent sau cu angina difterică. Cercetarea bacteriologică indică absenţa de spirili, bacili fuziformi sau Löffler; prezenţa în sîngele periferic a elementelor celulare caracteristice pentru mononucleoza infecţioasă, precum şi testul Paul Bunnell vor preciza diagnosticul.

În unele cazuri mononucleoza infecţioasă, din cauza măririi de volum a ganglionilor limfatici, poate da naştere la confuzii cu *adenopatiile* banale neramolite, micro- şi poliadenopatiile tuberculoase şi adenopatiile sifilitice. Examenul sîngelui şi testul Paul Bunnell precizează diagnosticul. Limfadenomul, limfosarcomul şi boala Hodgkin sînt elîminate după efectuarea examenului histologic al ganglionilor limfatici (biopsie sau puncţie ganglionară). Formele ganglionare de mononucleoză infecţioasă, însoţite de febră înaltă şi cu evoluţie severă, pot face să se suspecteze *o leucoză acută*, cu atît mai mult, cu cît în sîngele periferic apar uneori elemente tinere de tip limfoblastic sau monoblastic. Examenul hematologic, în astfel de forme de mononucleoză infecţioasă, şi testul Paul Bunnell ajută la stabilirea diagnosticului. Subliniem faptul că absenţa mieloblaştilor tipici tineri (cu cromatina nucleară în reţea fină şi cu nucleol), prezenţa monociţilor, a celulelor plasmatice şi mai cu seamă a elementelor limfomonocitare sînt caracteristice tabloului sanguin din mononucleoza infecţioasă.

Reticulo-endotelioza acută hemoragică malignă a sugarilor prezintă o spleno-hepatomegalie febrilă şi sindrom hemoragic. Evoluţia este rapid mortală.

Reticulo-endotelioza acută malignă a adulţilor prezintă anemie şi sindrom hemoragic inconstant. Hemograma şi testul Paul Bunnell sînt negative.

Evoluţia este variată. În unele cazuri boala începe cu o angină asemănătoare difteriei grave, care dispare în circa 2 săptămîni, iar modificările sîngelui durează 2—3 săptămîni. Alteori în forme ganglionare boala se poate prelungi luni de zile. Uneori boala are remisiuni şi recidive. La adulţi, evoluţia este mai lungă. Prognosticul este în general favorabil, bolnavii vindecîndu-se complet.

Tratamentul este simptomatic. Penicilina şi sulfamidele nu influenţează angina, febra sau adenopatiile, dar influenţează simptomele în legătură cu o infecţie secundară posibilă.

Serul de convalescent (30 pînă la 300 ml) intramuscular dă rezultate bune.

Unii autori recomandă hepatoterapia şi medicaţia cu fier.

În formele de mononucleoză infecţioasă cu angină necrotică se pot întrebuinţa aplicaţii locale cu neosalvarsan.

LIMFOCITOZA ACUTĂ INFECŢIOASĂ

Limfocitoza infecţioasă a fost descrisă ca entitate morbidă abia în 1941, de către Smith.

Din datele de pînă acum rezultă că limfocitoza infecţioasă este o boală infecto-contagioasă, de cauză necunoscută, care apare sporadic sau în epidemii.

Boala se poate transmite la cobai şi şoareci. După o incubaţie de 2—3 săptămîni, inocularea la animale provoacă creşterea limfocitelor în sîngele periferic şi o reacţie a ţesutului limfoid. Nu s-au pus în evidenţă leziuni caracteristice de viroză.

Scanned with OKEN Scanner

Simptome. Boala se întîlneşte mai frecvent la copiii între 1 şi 15 ani. Este o boală cu evoluţie benignă şi trece de multe ori neobservată. Numai examenul hematologic poate preciza diagnosticul. Uneori boala începe cu temperatură subfebrilă, rareori se pot observa simptome, ca: diminuarea apetitului, slăbiciune, oboseală, rino-faringită sau bronşită, tabloul clinic fiind asemănător cu cel al unei gripe. Alteori primele semne de boală sînt difuze sau periombilicale, simulînd un abdomen acut sau subacut.

Unii autori au observat erupţii morbiliforme sau chiar scarlatiniforme, iar alţii au descris un sindrom meningian, cu rigiditatea cefei şi cu reacţie inflamatoare în lichidul cefalorahidian.

Un fapt clinic important este absenţa hipertrofiei ganglionare şi a splenomegaliei.

Boala durează 2—3 zile.

S-au citat la copii cazuri de epidemie fără nici o manifestare clinică, diagnosticul punîndu-se numai în urma examenului hematologic care se făcea curent la copii.

Examenul sîngelui arată o leucocitoză de la 15 000 la 30 000 pînă la 70 000—80 000 pe mm^3 şi mai mult (90 000—150 000), cu limfocitoză între 70 şi 90%. Lipsesc prolimfocitele.

Limfocitele au aspectul elementelor adulte şi nu prezintă alterări toxice. În sînge se constată paralel şi eozinofilie. Numărul hematiilor este normal, hemoglobina nu este coborîtă. Examinarea măduvei oaselor indică aspect normal al liniei mieloide şi eritroblastice şi predominanţa limfocitelor adulte. Histologic, în ganglionii limfatici se constată proliferarea ţesutului reticulo-histiocitar şi o degenerare a foliculilor limfatici. Reacţia Paul Bunnell este negativă. Aglutininele la rece sînt absente. Modificările sanguine persistă de la 3 la 12 săptămîni.

Evoluţia bolii se face spre vindecare.

Diagnosticul diferenţial se face în primul rînd cu mononucleoza infecţioasă, în care se găsesc elementele limfomonocitare caracteristice şi reacţia Paul Bunnell pozitivă. El se mai poate face cu: leucemia limfatică, tusea convulsivă, bruceloza, febra tifoidă şi gripa.

În leucemia limfatică se găsesc adenopatii (absente în limfocitoza infecţioasă), limfocitoza este persistentă şi sînt prezente formele tinere — prolimfocite.

În tusea convulsivă aspectul clinic este caracteristic; bruceloza, febra tifoidă şi gripa n-au numărul leucocitelor şi al limfocitelor atît de ridicat ca în limfocitoza infecţioasă.

Tratamentul este numai simptomatic.

AGRANULOCITOZA

Agranulocitoza este un sindrom caracterizat prin leucopenie şi granulopenie sanguină, cauzat, fie de pierderea capacităţii măduvei oaselor de a produce granulocite, fie printr-o distrugere periferică a granulocitelor. Scăderea numărului de granulocite se asociază cu ulceraţii necrotice, bucale şi faringiene.

Deşi agranulocitoza a fost menţionată în cîteva cazuri izolate de Türk şi Svartz, în 1904, totuşi Schultz este acela care, în 1922, a descris-o ca o entitate morbidă, bine individualizată, şi a încetăţenit-o în literatura medicală. Astăzi, agranulocitoza este socotită ca un sindrom datorit unor cauze multiple, dar cu un mecanism patogenic unic. Se găsesc forme pure de agranulocitoză, fără atingerea funcţiei eritropoetice sau trombocitopoetice. Dar în afară de acestea există cazuri mixte cu asocierea anemiei sau a sindromului hemoragic. Pînă la urmă, unele forme ajung la panmieloftizie.

Etio-patogenia. Deşi după datele actuale ar fi greu de făcut o clasificare etiologică, totuşi, în scop didactic, s-ar putea deosebi 3 grupuri de cauze diferite: cauze toxice (chimice şi fizice), cauze imunologice (reacţie antigen-anticorp) şi cauze avitaminozice.

Scanned with OKEN Scanner

Agranulocitoze chimice. Dintre agranulocitozele de origine chimică, cea mai bine studiată a fost *agranulocitoza benzolică.*

Benzolul are mare întrebuinţare în industrie, din cauza calităţilor tehnice de neînlocuit şi din cauza ieftinătăţii. Dintre compuşii benzolului, benzenul are acţiunea cea mai toxică, şi de aceea un produs benzolic va fi, cu atît mai toxic, cu cît va conţine mai mult benzen în formulă.

Metabolismul benzenului a fost mult studiat. În organism benzenul se oxidează parţial, transformîndu-se în fenol, corp foarte toxic. Locul oxidării pare a fi sîngele, graţie fenolazei leucocitare. Benzenul neoxidat are acţiune toxică deosebită. Agranulocitoza benzolică s-ar produce, după unii autori, prin acţiunea directă a toxicului asupra măduvei oaselor; întrucît numai circa 5% din persoanele expuse intoxicaţiei sînt susceptibile de a face agranulocitoză, se consideră că este vorba şi de o sensibilitate individuală, care ţine de particularitatea sistemului nervos central şi de condiţiile de viaţă ale bolnavului.

Carenţa în vitamina C a fost mult studiată în agranulocitoza benzolică. Asemănarea dintre starea scorbutică şi benzolismul cronic la om şi la animale, carenţa de acid ascorbic la lucrătorii intoxicaţi, bunele rezultate terapeutice ale acidului ascorbic în hemopatiile benzolice, precum şi acţiunea protectoare a vitaminei C asupra animalelor intoxicate experimental sînt argumente care arată legătura dintre acidul ascorbic şi agranulocitoza benzolică.

Raporturile dintre avitaminoza C şi hemopatia benzolică sînt complexe. Intoxicaţia benzolică este un factor de carenţă, exagerînd consumul de acid ascorbic, iar starea de carenţă, la rîndul ei, sensibilizează organismul faţă de intoxicaţia benzolică.

În ultimul timp s-a insistat foarte mult asupra carenţei de proteine în patogenia intoxicaţiilor.

Carenţa de proteine, între altele, atrage după ea lipsa de metionină, care, la rîndul ei, provoacă o sinteză deficientă de colină. Este ştiut că prezenţa colinei este indispensabilă fosforilării grăsimilor şi absenţa ei favorizează depozitarea de grăsimi în ficat. Datorită acestui fapt, ficatul este tulburat în diversele lui funcţii, între care şi funcţia de dezintoxicare (sulfoconjugare, glicuronoconjugare etc.). Scăzînd puterea de dezintoxicare a ficatului, benzolul îşi va manifesta nevătămat acţiunea lui toxică asupra organismului.

Raportul dintre sulfoconjugare şi metabolismul benzolului pare să fie şi mai complicat. Pentru neutralizarea toxicităţii benzolului, prin sulfoconjugare, organismul care este lipsit de cantităţi importante de sulf foloseşte sulful glutationului, fapt care are drept consecinţă scăderea glutationului; se ştie că acesta joacă un rol important în maturarea granulocitelor.

Benzolul mai poate influenţa formarea elementelor figurate în măduvă, prin perturbări create în metabolismul unor substanţe (acid folic, vitamine din grupa B etc.) indispensabile maturării leucocitelor. Astfel se explică bunele rezultate terapeutice ale acidului folic în hemopatia benzolică.

Pentru a explica sensibilitatea individuală particulară pentru intoxicaţia benzolică s-au emis şi alte ipoteze, care se adresează factorilor interni. Astfel, o serie de autori au arătat că toate formele grave de agranulocitoză benzolică ar aparţine grupului sanguin 0 (I). Sexul feminin pare mai sensibil la intoxicaţie decît cel masculin.

Sensibilitatea femeii este crescută în timpul menstruaţiei. De asemenea, menopauza şi sarcina sînt factori agravanţi. În privinţa factorilor chimici umorali s-au invocat hipocalcemia şi hiperfoliculinemia, care ar putea juca un rol defavorabil.

Agranulocitoze prin factori fizici. Dintre cauzele toxice fizice menţionăm mai întîi razele X, care pot provoca uneori agranulocitoze, cu un prognostic grav. Cele mai deseori este vorba de accidente profesionale la radiologi, ca rezultat al unei expuneri zilnice la radiaţii. Alteori este însă vorba de accidente consecutive roentgenterapiei. Costăchel şi cola-

Scanned with OKEN Scanner

boratorii au arătat rolul sistemului nervos central în producerea efectului razelor X. Ei au arătat că roentgenterapia provoacă la şobolani în stare de veghe o leucopenie avansată şi o revenire tardivă la cifra iniţială, pe cînd iradiaţia la animalele adormite provoacă numai o uşoară scădere a leucocitelor, cu revenire rapidă la cifra iniţială. S-a dovedit că razele X inhibă formarea acidului dezoxiribonucleic şi, prin aceasta, se inhibă diviziunea celulară.

Manipularea radiului şi curieterapia dau accidente de hemopatie gravă. Elementele radioactive artificiale, întrebuinţate în terapeutică, cum este fosforul radioactiv, pot de asemenea provoca agranulocitoze.

Printre cauzele toxice fizice ale agranulocitozei se numără: razele X, radiul, elementele radioactive artificiale, precum şi energia nucleară; în toate acestea elementul nociv îl formează radiaţiile ionizante, care atacă celulele sanguine.

Agranulocitoze imunologice. În alte agranulocitoze este vorba de reacţii alergice ale organismului şi ale măduvei oaselor, faţă de anumite medicamente. Caracterul electiv al hipersensibilităţii medicamentoase şi rapiditatea producerii conferă acestor reacţii de hipersensibilitate caracterele esenţiale ale alergiei. Hipersensibilitatea se poate dovedi prin metoda cutireacţiei cu medicamentul în cauză, lucru important de cunoscut pentru profilaxie şi tratament.

Astfel, s-au ivit cazuri de agranulocitoză în legătură cu administrarea piramidonului şi a derivatelor sale la persoane cu o stare alergică. Agranulocitoza după piramidon pare mai frecventă în ţările nordice. O statistică a lui Plum arată paralelismul dintre agranulocitoză şi întrebuinţarea piramidonului. Este interesant faptul că la persoane predispuse la agranulocitoză, injecţia intradermică din soluţia 1% de piramidon se însoţeşte de o reacţie alergică cutanată şi de o scădere a numărului granulocitelor în sînge.

Cercetările din ultimii ani au arătat că piramidonul, ca haptenă, s-ar fixa în organism pe un substrat proteic, dînd un antigen complex, contra căruia organismul reacţionează prin anticorp. Cînd se readministrează antigenul, se produce reacţia antigen-anticorp, care atrage după sine o distrugere a leucocitelor. Anticorpii de acest fel sînt numiţi *anticorpi alergici*, fiindcă lucrează numai în prezenţa alergenului. Reacţia antigen-anticorp se poate produce:

— *în măduva oaselor* şi atunci măduva devine desertică;

— *în sîngele periferic*, în care caz măduva este bogată şi

— *atît în măduvă, cît şi în sîngele periferic.* În acest caz măduva este desertică, iar în sînge se găsesc anticorpi.

Este foarte probabil că nu numai piramidonul produce anticorpi alergici leucocitari, ci şi alte medicamente pot servi drept haptene.

În afară de anticorpii alergici mai există şi *autoanticorpi*, provocaţi de medicamente sau de infecţii. În aceste cazuri medicamentele sau microbii alterează structura celulelor aşa fel încît celulele devin străine faţă de organism, care reacţionează prin producerea de autoanticorpi. O dată formaţi, aceşti anticorpi vor distruge nu numai celulele patologice, ci şi pe cele sănătoase.

Dacă anticorpii lucrează asupra celulelor din măduva oaselor, va rezulta o măduvă desertică şi nu se vor găsi anticorpi în sîngele periferic.

Dacă anticorpii lucrează asupra leucocitelor periferice, măduva va fi bogată în celule şi se vor găsi anticorpi periferici.

Dacă anticorpii lucrează, atît asupra celulelor din măduvă, cît şi asupra leucocitelor periferice, va rezulta o măduvă desertică şi se vor găsi anticorpi periferici.

Medicamentele şi infecţiile, care vor fi descrise în paginile următoare, acţionează, fie provocînd formarea anticorpilor alergici, fie a autoanticorpilor descrişi mai sus.

Scanned with OKEN Scanner

Injecţiile cu săruri de aur, întrebuinţate în tratamentul reumatismului cronic, provoacă la unele persoane apariţia agranulocitozei. În ultimii ani s-au observat cazuri de agranulocitoză în legătură cu administrarea pe scară mai întinsă a tiouracilului în tireotoxicoză.

Agranulocitoza neosalvarsanică se produce mai des la persoanele tinere, cu sifilis recent, la a doua sau la a treia serie de tratament neosalvarsanic. Patogenia agranulocitozei arsenicale nu este complet lămurită. Unii autori cred că arsenicul, ca şi aurul, are un tropism pentru măduva oaselor, fiind metabolizat în celulele tinere, unde procesele de oxidoreducere sînt mai active. În modul acesta, metabolismul celular este oprit prin blocarea reacţiilor enzimatice, în urma formării unui compus de adiţiune între arsenic şi tiolul enzimelor. Pentru această ipoteză pledează eficacitatea în agranulocitoză a preparatului dimercaptopropanol care, datorită compoziţiei sale chimice cu 2 grupe tiol, are o afinitate mai mare pentru arsenic decît unicul grup tiolic al enzimelor. Dar pe lîngă acest mecanism, alţi autori admit şi o reacţie alergică a organismului faţă de arsenic. Acest fapt este mai greu de înţeles, întrucît în şocul anafilactic urmează dispariţia granulocitelor după cîteva ore de la introducerea alergenului, pentru a se reveni la un tablou sanguin normal după cîteva zile, pe cînd în agranulocitoza arsenicală, modificările sanguine se instalează lent, şi numai după intensificarea tratamentului survine agranulocitoza.

Tratamentul sifilisului cu bismut a provocat, de asemenea, o serie de cazuri de agranulocitoză.

Dinitrofenolul a provocat agranulocitoze la unii bolnavi. Cea mai mare parte dintre accidente sînt atribuite unei sensibilităţi individuale deosebite şi numai într-o mică măsură accidentele s-ar datori unui supradozaj, imputat medicului şi mai ales bolnavului.

Observaţii izolate semnalează apariţia de agranulocitoză după o serie întreagă de medicamente: atofan, chinină, plasmochin, fenacetină, acetanilid, stovarsol, sulfarsenol, diiodomentosulfonat de sodiu (tenebril), întrebuinţat ca substanţă de contrast, foliculină cristalizată în doze masive şi antihistaminice de sinteză. De asemenea, aminele clorate: iperita, tricloretilamina şi metilbicloretilamina, administrate pe cale intravenoasă, au provocat agranulocitoză. Aminele clorate au particularitatea de a provoca o aleucie limfocitară, alături de cea granulocitară, lucru extrem de rar în hematologie.

Agranulocitoze infecţioase. În afară de medicamente, agranulocitoza poate fi declanşată de influenţa sensibilizatoare a toxinelor microbiene asupra organismului (Miasnikov). Dintre diferitele infecţii, infecţia streptococică provoacă, cel mai frecvent, agranulocitoză. Atît hemocultura pozitivă pentru streptococ, cît şi tratamentul salvator cu penicilină sau cu streptomicină, cum au arătat autorii sovietici, pledează pentru o etiologie streptococică.

Afară de aceste infecţii, multe dintre bolile infecţioase acute pot fi însoţite de agranulocitoză. Infecţiile cronice precum: sifilisul, tuberculoza, malaria, reumatismul cronic, limfogranulomatoza pot provoca agranulocitoze.

Unii autori au descris agranulocitoze în afecţiunile hepato-veziculare şi se întreabă dacă alterările hepatice nu joacă un rol important în producerea sindromului agranulocitar.

Agranulocitoze prin avitaminoză. Avitaminozele au început a avea un rol din ce în ce mai important în etiologia agranulocitozei. Agranulocitoza datorită avitaminozei provocate prin inhibarea sintezei vitaminice de către bacteriile intestinale, în cursul administrării de antibiotice, a fost din ce în ce mai bine studiată. Sulfamidele frînează creşterea microbilor intestinali, înlăturînd sinteza acidului folic de către flora intestinală. Acidul folic are o influenţă stimulantă asupra măduvei oaselor. În sprijinul ipotezei carenţei acidului folic pledează bunele rezultate ale întrebuinţării acidului folic în tratamentul agranulocitozei postsulfamidice.

Scanned with OKEN Scanner

Streptomicina administrată pe cale bucală a provocat o serie de cazuri de agranulocitoză, care seamănă cu cele produse de sulfamide. Este posibil că streptomicina, întocmai ca și sulfamidele, prin efectul bacteriostatic asupra microbilor intestinali, împiedică sinteza acidului folic, întrucît tratamentul cu acid folic vindecă agranulocitoza streptomicinică.

Simptome. Agranulocitoza are un sindrom clinic caracteristic. În agranulocitoza cu etiologie toxică medicamentoasă, debutul este adesea brutal. În plină sănătate apar frisoane, ascensiune termică între 39 și 40° și o stare de depresiune, urmată de jenă în gît. Unii bolnavi prezintă și semne nervoase: iritabilitate, ameţeli și cefalee. În aceste cazuri, acute, perioada prodromală este scurtă. Angina necrotică se poate dezvolta chiar a doua zi după luarea medicamentului. Alteori, în formele cronice, debutul este mai lent sau are o fază prodromică care durează pînă la 2 săptămîni și în care timp bolnavul se plînge de astenie și cefalalgie. Examenul sîngelui arată o leucopenie cu granulocitopenie. În multe cazuri debutul este greu de precizat. Adeseori boala se instalează printr-un sindrom hemoragipar.

În perioada de stare, tabloul clinic este dominat de prezența de ulcerații necrotice, mai ales în cavitatea buco-faringiană, și de un sindrom toxiinfecțios. Fenomenele bucofaringiene sînt semnul dominant al bolii. Bolnavii prezintă mai întîi eritem și tumefiere, cele mai deseori pe amigdale, apoi pe gingii, palat, vălul palatului, pilieri, luetă, mai rar pe limbă și pe buze. Pe fondul eritematos apar false membrane cenușii-murdare. Procesul devine repede ulcero-necrotic, iar ulcerațiile se adîncesc pînă în țesuturile profunde. La periferia ulcerațiilor nu se găsește nici o reacție inflamatoare. Ganglionii sateliți sînt uneori tumefiați și dureroși, dar nu corespunzător gravității leziunilor buco-faringiene. Bolnavii au un miros fetid în gură, disfagie însemnată și jenă la vorbire. Procesele ulcero-necrotice se pot localiza și în alte organe: vagin, col uterin, intestin gros, anus, plămîn, ficat, rinichi și piele.

Starea generală este profund alterată. Febra continuă sau intermitentă poate atinge 40—41°. Bolnavii prezintă astenie, depresiune, torpoare și somnolență. Frecvent se observă greață, vărsături și diaree. Urinile sînt rare și deseori bogate în albumină. Ficatul este numai uneori mărit. Icterul, indicat ca semn obligatoriu de Schultz, lipsește în 60% din cazuri.

Examenul hematologic. Sindromul sanguin este acela pe care se bazează diagnosticul. Numărul leucocitelor scade sub 2 000, uneori sub 500, și merge mînă în mînă cu evoluția bolii. Semnul cel mai caracteristic este scăderea numărului de granulocite neutrofile în stadiul terminal pînă la zero. Granulocitele existente au alterări toxice în nucleu, protoplasmă și granulații. În frotiuri se găsește o limfocitoză relativă, cînd prognosticul este favorabil. Eozinofilia, de asemenea, arată un prognostic favorabil.

Punctia măduvei oaselor dă cele mai prețioase informații pentru stabilirea prognosticului. Măduva oaselor prezintă 2 aspecte: aplastic și plastic. În *forma aplastică* lipsesc mielocitele, metamielocitele și granulocitele neutrofile; ici și colo apar mieloblaști și promielociți. În unele cazuri nu se găsesc în frotiuri decît celule reticulare, iar alteori numai limfocite. Prezența izolată a limfocitelor în medulogramă constituie echivalentul unui prognostic foarte sever.

În *forma plastică* măduva oaselor este foarte bogată în elemente tinere pînă la promielocite; lipsesc mielocitele, metamielocitele și granulocitele. Între forma plastică și aplastică se găsesc forme de trecere. Deși în majoritatea cazurilor formele cu măduvă aplastică sînt de prognostic sever și cele cu măduvă plastică de prognostic favorabil, există și excepții. Unele forme cu măduvă aplastică s-au vindecat, și invers. Impresionantă este schimbarea tabloului medular și sanguin în trecerea de la o formă gravă, la o formă cu evoluție favorabilă. Se observă după cîteva zile apariția de mielocite, metamielocite și granulocite

Scanned with OKEN Scanner

în măduvă, iar în sînge sporește numărul granulocitelor. În cazurile cronice, sîngele redevine normal și numai din timp în timp apar recidive cu aspect agranulocitar.

Evoluția este de obicei rapidă în cazurile cu etiologie toximedicamentoasă și de lungă durată în cazurile cu etiologie toxiinfecțioasă. Leziunile ulcero-necrotice, oriunde ar fi localizate, devin extensive, procesul necrotic se întinde în profunzime și starea generală se agravează progresiv pînă la moarte.

Cazurile cronice au o evoluție de cîțiva ani, uneori peste 10 ani, cu o revenire aproape la starea normală. Cursul bolii este întretăiat din timp în timp de recidive. Cazurile de agranulocitoză terminate prin vindecare sînt din ce în ce mai dese, în legătură cu depistarea precoce și cu instituirea tratamentului în timp util.

Diagnosticul se bazează pe simptomele clinice și pe examenul hematologic.

Întrucît semnul dominant al agranulocitozei este angina, leziunea amigdaliană cu formarea de false membrane, *diagnosticul diferențial* se face în primul rînd cu angina difterică, pe baza examenului bacteriologic al exsudatului și pe baza examenului hematologic, care arată leucopenie cu granulocitopenie. Angina Vincent poate fi confundată, la prima vedere, cu agranulocitoza, nu numai prin aspectul leziunilor amigdaliene, dar și pentru motivul că se constată adesea și în agranulocitoză asociația fuzospirilară. Și în acest caz, tot examenul sîngelui precizează diagnosticul. Diagnosticul diferențial se mai face cu toate anginele grave: stomatita ulcero-membranoasă și noma buco-faringiană. Prezența anginei ridică problema anginei monocitare.

Totuși, pentru aceasta din urmă pledează adenopatia periferică, care contrastează cu discreția sau chiar absența adenopatiei în agranulocitoză. Examenul hematologic și reacția Paul Bunnell precizează diagnosticul. În caz de anemie pronunțată, diagnosticul se face cu boala Biermer, care este însă caracterizată prin prezența megaloblaștilor în sînge sau în măduvă.

Cînd predomină sindromul toxiinfecțios și se întîlnește o angină eritematoasă, diagnosticul se face cu toate stările septicemice, precum și cu bolile infecțioase acute care se întovărășesc de angină. Examenul hematologic precizează diagnosticul. Trebuie luată în considerație neutropenia și granulocitopenia relativă dintr-o serie de afecțiuni. Astfel, febra tifoidă și paratifoidele se întovărășesc în al doilea și al treilea septenar, de leucopenie cu granulocitopenie. Serodiagnosticul Widal și evoluția clinică pledează pentru afecțiunile tifice.

Rujeola și rubeola prezintă leucopenie și limfocitoză. Erupția și manifestările clinice specifice fiecărei afecțiuni arată existența bolii eruptive. Gripa pură, forma necomplicată, scarlatina în convalescență, boala reumatismală în anumite stadii, precum și alte afecțiuni pot prezenta leucopenii, însă au o evoluție diferită, iar leucopenia și granulocitopenia nu sînt așa de pronunțate în cursul bolilor citate.

Leucopenie cu neutropenie se găsește într-un procent mic și în carențele alimentare din timpul perioadelor de foamete. De asemenea, se găsește după intervenții operatoare pe stomac și în boala ulceroasă (în 60% asemenea cazuri, după statistica personală). Anamneza și examenul complet al bolnavului precizează diagnosticul.

Neutropenia cronică din anemia splenică hemolitică este ușor de diferențiat, datorită rezistenței globulare micșorate, splenomegaliei și icterului. Neutropenia din boala Banti este diagnosticată pe baza splenomegaliei, ascitei, tulburărilor digestive etc. Boala Gaucher, întovărășită de leucopenie, se caracterizează prin existența unei splenomegalii enorme și mai ales prin prezența celulelor caracteristice din măduva oaselor, splină etc.

Mai greu se precizează diagnosticul cu mieloza acută, forma aleucemică. În mod practic, cheia diagnosticului stă în examinarea măduvei oaselor. În majoritatea cazurilor măduva hiperplastică, mieloblastică sau paramieloblastică din leucoze se opune măduvei aplastice din agranulocitoză. Există uneori cazuri de mieloză aleucemică, care încep cu o simpto-

matologie de agranulocitoză şi sfîrşesc cu tabloul tipic de mieloză. Aici numai timpul este cel care pune diagnosticul.

Prognosticul este în general serios. După datele sovietice (Kassirski), mortalitatea este între 20 şi 25%, iar după alţi autori (Plum-Segel), ea variază între 70 şi 90%. Probabil că mortalitatea mult mai redusă din statisticile unor autori se datoreşte unui diagnostic precoce, urmat de un tratament raţional.

Alterarea profundă a stării generale, febra foarte ridicată, torpoarea, delirul, icterul, asocierea anemiei şi a trombocitopeniei, leucopenia sub 500 de elemente, dispariţia completă a granulocitelor, prezenţa limfocitelor şi aplazia medulară cu o măduvă vacuolizată sînt elemente de prognostic nefavorabil.

Formele fără angină, cele cu un grad moderat de anemie, cu predominanţa monocitelor şi a eozinofilelor în sînge şi cu reacţie hiperplastică medulară au prognostic favorabil.

Prognosticul este în funcţie şi de etiologie: agranulocitozele sulfamidică şi streptomicinică tratabile cu acid folic au un prognostic bun, pe cînd agranulocitoza după iradiaţii cu raze X are un prognostic rezervat.

Anatomia patologică are următoarele trăsături generale:

— Alterarea măduvei oaselor, privind sistemul granulocitar.

— Raritatea sau dispariţia granulocitelor neutrofile în tot organismul.

— Prezenţa leziunilor ulcero-necrotice fără vreo reacţie de apărare din partea organismului.

Fiziopatologia agranulocitozei este din ce în ce mai lămurită. Pînă în prezent se cunosc o parte din factorii care joacă un oarecare rol în patogenia agranulocitozei.

Dintre factorii exogeni care contribuie la maturarea formelor tinere ale seriei albe menţionăm o serie de vitamine: acidul folic, complexul vitaminei B şi vitamina M, care joacă un rol important în stimularea maturaţiei leucocitelor, acţiune dovedită prin tratamentul cu aceste vitamine în agranulocitoză.

Printre factorii endogeni se citează nucleotidele, care asigură maturaţia leucocitelor din măduvă şi trecerea lor în sîngele circulant. În mod normal, nucleotidul rezultă din distrugerea leucocitelor bătrîne. Faptul că nucleotidele dau cele mai bune rezultate în tratamentul agranulocitozei este cea mai bună dovadă că joacă un rol în maturaţia granulocitelor.

De asemenea, în leucopoeză intervine şi sistemul nervos. Benzolul, care este cel mai puternic toxic medular, nu poate produce agranulocitoză decît în 5% din cazuri. Pentru producerea bolii trebuie să admitem existenţa unei reactivităţi particulare a organismului şi a măduvei oaselor. Astăzi se atribuie sistemului nervos un rol important în dirijarea reactivităţii şi a predispoziţiei constituţionale. Cercetările lui Ado, Stoiakov etc. au arătat originea neuroreflexă a sensibilizării şi a alergiei.

Sistemul nervos vegetativ şi glandele endocrine, ca verigă subordonată sistemului nervos, au de asemenea un rol important în leucopoeză. Adrenalina mobilizează leucocitele din organele de depozit ale sîngelui şi stimulează leucopoeza medulară. Hipofiza anterioară, tiroida, paratiroidele şi ovarele activează lecucopoeza. Splina, din contra, inhibă leucopoeza, şi în stare de hiperfuncţie (hipersplenism) provoacă leucopenii accentuate.

Splina, fiind un organ bogat în ţesut reticulo-histiocitar, intervine şi prin excesul de anticorpi leucolitici.

Toţi factorii umorali lucrează prin intermediul sistemului nervos central.

Tulburările medulare au drept consecinţă granulocitopenia sanguină. Legătura dintre granulocitopenie şi măduvă se poate deduce, între altele, şi din modificările medulare care precedă modificările sanguine în cursul roentgenterapiei (Brauner).

Leziunile ulcero-necrotice, simptomul dominant al bolii, sînt consecinţa lipsei granulocitelor, care lasă drum liber tuturor germenilor patogeni.

Scanned with OKEN Scanner

Profilaxia priveşte mai ales agranulocitoza toxică profesională. Neputînd insista asupra profilaxiei speciale pentru fiecare toxic, vom da numai cîteva noţiuni de profilaxie generală. În U.R.S.S. s-a ajuns la succese considerabile în lupta contra intoxicaţiilor profesionale. În multe cazuri, schimbarea procesului de producţie aduce după sine îndepărtarea intoxicaţiilor profesionale. În primul rînd, este de dorit să se poată înlocui substanţele toxice cu cele netoxice, cum s-a procedat în Uniunea Sovietică, înlocuind benzolul cu benzină, alcool, toluol etc. Totuşi, cum acest lucru nu este posibil în toate împrejurările, din cauza dificultăţilor tehnice, trebuie să se ia măsuri pentru mecanizarea procesului de producţie şi închiderea ermetică a instalaţiilor. Tehnica modernă permite să se reducă la minimum pătrunderea vaporilor toxici şi a prafului în atmosfera din ateliere. În afară de aceasta, o ventilaţie corectă reduce concentraţia substanţelor toxice aşa fel încît pericolul de otrăvire să fie îndepărtat.

Faţă de substanţele toxice care mai rămîn totuşi în aer, sînt necesare măsuri de apărare individuală. Astfel, pentru unele toxice, ca dinitrofenolul, este nevoie de un costum special, alteori se recurge la măşti de gaze şi aparate speciale de respiraţie. Trebuie să se aplice măsuri energice de igienă individuală: spălarea mîinilor, îngrijirea gurii, necesitatea curăţirii corpului prin duşuri etc.

Se vor lua măsuri de ordin medical.

— La examenul de admitere a lucrătorilor se face un control clinic şi hematologic. În general se consideră inapte pentru angajare: persoanele care suferă de vreo boală de sînge, cele care au o cifră inferioară numărului de 4 milioane de eritrocite pe mm^3 şi de 5 000 globule albe pe mm^3; de asemenea, persoanele cu o proporţie de granulocite sub 50%, cele cu trombocitopenie, cu timpul de sîngerare peste 6 minute şi cu semnul Rumpell-Leede-Koncialovski pozitiv. De asemenea, se consideră inapte persoanele subnutrite.

— Se fac examene medicale periodice lucrătorilor angajaţi.

Rămîn mai departe în industria chimică numai cei care au un număr de peste 4 milioane eritrocite pe mm^3, peste 5000 leucocite pe mm^3, peste 50% granulocite, cei cu timpul de sîngerare mai mic de 5 minute şi cu semnul Rumpell-Leede-Koncialovski negativ. Informarea muncitorilor asupra pericolului intoxicaţiilor şi cunoaşterea măsurilor cu care se pot preîntîmpina accidentele au o importanţă deosebită în munca de îndrumare sanitară. Legislaţia sovietică a muncii prevede toate măsurile în legătură cu profilaxia intoxicaţiilor profesionale: ţinerea evidenţei intoxicaţiilor profesionale, măsurile sanitare profilactice şi curative, regimul muncii, reglarea conţinutului de toxice din aerul încăperilor industriale, selecţia medicală, examenul medical şi alimentaţia suplimentară bogată în albumine şi vitamine.

Este mai greu de făcut profilaxia agranulocitozei medicamentoase. Cunoscînd rolul determinant al unor medicamente care pot provoca agranulocitoza (neosalvarsan, bismut, săruri de aur, antitiroidiene, piramidon, dinitrofenol, sulfamide etc.), trebuie să se supravegheze cu multă atenţie administrarea lor. Ar fi de dorit să se verifice sistematic, prin examene hematologice, comportarea individuală a tuturor bolnavilor supuşi acestor tratamente. Orice leucopenie şi mai ales orice granulocitopenie necesită suspendarea tratamentului. Uneori este nevoie de controlul măduvei oaselor (Brauner). De asemenea, se face controlul hematologic în infecţiile locale şi generale şi de îndată ce se constată o leucopenie, se instituie un tratament activ.

Pentru profilaxia agranulocitozei provocată de razele X, se aplică măsuri de protecţie care trebuie riguros controlate în toate serviciile cu instalaţii radiologice.

Radiologii trebuie să evite şedinţele prelungite. Ei sînt supuşi din timp în timp controlului hematologic şi uneori se face chiar controlul măduvei oaselor. La anumite semne de anemie (4 000 000) şi de leucopenie (5 000) trebuie distanţate şedinţele de lucru.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru prevenirea accidentelor la bolnavii care fac roentgenterapie, este nevoie ca tratamentul să fie supravegheat de specialişti calificaţi şi instruiţi pentru întrebuinţarea unor agenţi aşa de puternici.

Dacă se produce o scădere prea rapidă a elementelor figurate se recomandă întreruperea tratamentului, cel puţin temporar, şedinţele următoare fiind reluate numai sub control hematologic.

Tratamentul are drept scop, pe de o parte, combaterea infecţiei sau intoxicaţiei care a provocat boala, iar pe de altă parte, stimularea granulopoezei deficiente. În cazurile de agranulocitoză infecţioasă se întrebuinţează antibiotice diferite, în raport cu etiologia: penicilină, streptomicină etc., şi se urmăreşte creşterea leucocitelor şi a granulocitelor. Antibioticele se întrebuinţează şi în tratamentul proceselor infecţioase consecutive agranulocitozei.

Penicilina a constituit un progres remarcabil în tratamentul agranulocitozei. S-au comunicat numeroase cazuri de vindecare în literatura străină şi românească. Tratamentul cu penicilină permite întoarcerea lentă a funcţiei granulocitare. Se utilizează în medie 600 000 — 800 000 u. pe zi, variind doza de la caz la caz.

Stimularea granulocitopoezei se face prin diferite mijloace.

Transfuziile de sînge nu trebuie să lipsească niciodată din tratamentul agranulocitozei, chiar în absenţa anemiei şi sindromului hemoragipar. Se întrebuinţează transfuziile de sînge conservat 300—400 ml, repetate la 2—3 zile. Rîbakov a obţinut o vindecare radicală într-un caz de agranulocitoză gravă, după o transfuzie de sînge de la un bolnav cu o mieloză cronică. Leiner a preconizat transfuzii de la donatori de sînge care au hiperleucocitoză. În acest scop el alegea donatorul în stare de febră sau îi provoca artificial febră, injectînd 15 ml de lapte cu 5 ore înainte de prelevarea sîngelui pentru transfuzie. Lupu şi Brauner preconizează transfuzia de sînge de la oameni tineri. Unii autori întrebuinţează transfuzia medulară. În ultimul timp autorii sovietici au căpătat rezultate remarcabile cu exsanguinotransfuzie. Medicaţiile leucogene se bucură de o foarte mare reputaţie. În ultimele decenii s-a utilizat mult nucleotidpentoza în tratamentul agranulocitozelor.

Rezultatele au fost confirmate şi pe cale experimentală. Datorită întrebuinţării nucleotidului s-a schimbat în mare parte prognosticul agranulocitozei. Nucleotidul se injectează intramuscular, cîte 40—50 ml pe zi. Efectul se vede după 3 pînă la 6 zile. Uneori injecţiile produc o oarecare reacţie cu dureri precordiale, dispnee şi dureri abdominale. În aceste cazuri se recomandă injecţia intravenoasă, picătură cu picătură, din soluţia de 20 ml nucleotid în 1 000 ml de soluţie cloruro-sodică izotonică.

Nucleotidul este considerat că asigură maturaţia leucocitelor din măduvă şi trecerea lor în sîngele circulant. După unii autori, nucleotidul este un medicament specific. El dă rezultate numai cînd se găsesc în măduvă precursorii leucocitelor şi nu dă rezultate în aplaziile totale. Reznikoff a avut rezultate bune cu sulfatul de adenină, derivat al acidului nucleic. Doza pentru adult este de 1 g de sulfat de adenină în 35—40 ml soluţie cloruro-sodică călduţă, injectată încet pe cale intravenoasă. Medicamentul provoacă înmulţirea granulocitelor în 48 de ore.

Radioterapia măduvei oaselor (a oaselor lungi şi a coloanei vertebrale) a fost preconizată în vederea acţiunii stimulatoare pe care o exercită radioterapia, atunci cînd este aplicată în doze mici: 1/20 din doza de eritem. În unele cazuri s-a ajuns ca după 3 zile de tratament numărul de leucocite să crească de la 500 pînă la 9 200 pe mm^3. Dacă roentgenterapia dă rezultate bune în unele cazuri, în multe altele rămîne ineficace.

Acidul folic dă rezultate remarcabile în agranulocitoza sulfamidică, streptomicinică, tiouracilică şi benzolică. Tratamentul piretoterapic cu pirifer deschide perspective noi în tratamentul şi patogenia agranulocitozei.

Scanned with OKEN Scanner

Vitamina C se asociază totdeauna în tratamentul agranulocitozei. Hepatoterapia intensă, pe cale parenterală, şi vitamina B_6 au dat rezultate mulţumitoare în unele cazuri.

Tratamentul leziunilor ulcero-necrotice a progresat considerabil prin întrebuinţarea penicilinei între 600 000 şi 800 000 u. în 24 de ore.

În ultimii ani s-a preconizat tratamentul cu ACTH în agranulocitozele alergice.

PANMIELOFTIZIA

Este o boală gravă, cu o etiologie neunitară.

Panmieloftizia se caracterizează prin granulocitopenie, anemie extremă şi trombocitopenie. De cele mai multe ori panmieloftizia se declară încă de la început cu triada simptomatică amintită mai sus şi este consecutivă, în cele mai multe cazuri, unei aplazii globale a măduvei. Uneori este secundară unei agranulocitoze.

Etiologia. Deşi sînt cazuri în care se stabileşte greu etiologia, totuşi din ce în ce mai mult se descoperă cazuri cu etiologie cunoscută.

Rohr deosebeşte 4 grupe de cauze diferite:

— cauze toxice chimice (benzolul), cauze toxice fizice (razele X, radiul şi energia atomică);

— cauze imunologice;

— cauze hormonale (activitatea exagerată a splinei) şi

— influenţe locale medulare (metastaze, leucemii, inflamaţii medulare).

Din primul grup trebuie menţionată energia atomică. Explozia atomică provoacă leziuni grave sanguine, datorită efectului radioactiv al exploziei produs prin emiterea de raze α, β, γ şi neutroni, cele mai periculoase fiind razele γ. Razele emise de explozie pătrund în celule şi ionizează materia vie. În tot parcursul lor ele smulg electronii atomilor (de unde numele de radiaţii ionizante). Ionizările dau atomilor ionizaţi o mare reactivitate chimică, din care rezultă o alterare a materiei vii şi mai ales a ţesuturilor cu mare putere de reproducere, cum este ţesutul hematopoetic. Întrucît acţiunea nocivă se exercită asupra celulelor din măduva oaselor şi nu asupra elementelor figurate circulante, modificările formulei sanguine devin manifeste numai atunci cînd elementele mature dispar din circulaţie, din cauza morţii lor naturale. Astfel, în prima săptămînă dispar leucocitele, în a doua săptămînă plachetele şi în săptămînile următoare eritrocitele.

Aceasta explică şi consecinţele energiei atomice constatate în Japonia (leucopenie în prima săptămînă, trombocitopenie în a doua săptămînă şi anemie aplastică tardivă şi fatală). Ca şi în cazul modificărilor sanguine cauzate de razele X, numai puncţia sternală permite depistarea la timp a leziunilor. Circa 30% (deci 55 500) dintre victimele bombardamentului atomic din Japonia au murit în urma leziunilor sanguine.

Între cauzele hormonale, pe primul plan stă acţiunea inhibantă a splinei hiperfuncţionale asupra activităţii medulare (hipersplenia depresoare Arinkin şi Schmidt). Este vorba de splenopatii de tipul Banti, Gaucher, splenopatii malarice şi tromboze ale venei splenice care se pot complica cu granulocitopenii, anemii şi trombopenii, atunci cînd nu se face la timp splenectomia. Splina exercită o acţiune multiplă asupra elementelor figurate sanguine. Ea exercită o acţiune inhibitoare asupra maturaţiei şi citodiabazei, dar şi o acţiune de distrugere asupra leucocitelor.

În ultimii ani s-au făcut numeroase cercetări asupra splenopatiilor cu producere de anticorpi hemolitici, leucolitici şi plachetolitici.

Cercetările lui Cernigovski au arătat că acţiunea splinei asupra sîngelui se exercită pe cale reflexă prin intermediul interoceptorilor.

Dintre influențele locale medulare, carcinoza medulară, limfogranulomatoza și leucemiile pot provoca dispariția completă a țesutului hematoformator, lipsind astfel sîngele de elementele lui figurate. În toate aceste cazuri panmieloftizia este pe planul al doilea.

Simptome. Boala începe, uneori, prin oboseală, paliditate și hemoragii care se instalează progresiv. Alteori debutul este brutal, în plină sănătate, cu frisoane, temperatură ridicată, hemoragii și leziuni ulcero-necrotice grave.

În perioada de stare, bolnavul are o înfățișare caracteristică: paloarea feței este extremă, mucoasele sînt decolorate. Bolnavii sînt astenici. Sindromul hemoragic este predominant. Nasul este plin de tampoane, din care se scurge o secreție sîngerîndă, murdară; gingiile sîngerează continuu și bolnavii exală un miros fetid. Pe corp se văd echimoze și uneori purpură; femeile prezintă metroragii rebele. Alte hemoragii, ca hematemeză, hematurie, hemoragii cerebrale etc. sînt mai rare. Leziunile ulcero-necrotice bucale nu au nici o tendință la supurație și nu se însoțesc de adenopatii satelite. Febra, uneori moderată, variază de obicei între 39 și 40° și rămîne în platou sau, dimpotrivă, are oscilații mari.

Examenul hematologic se caracterizează prin triada: leucopenie, anemie și trombocitopenie. Leucopenia este foarte intensă. Ea poate ajunge pînă la 1 000 leucocite pe mm³ și uneori chiar pînă la cîteva sute. Granulocitele neutrofile scad cel mai mult, uneori pînă la zero. Singurele leucocite care se găsesc în sînge sînt limfocitele. Apariția limfocitopeniei traduce și atingerea sistemului limfatic. Anemia este pronunțată. Hemoglobina poate scădea pînă la 10%, valoarea globulară rămîne unitară sau poate fi subunitară. Caracteristică este lipsa semnelor regeneratoare. În unele cazuri reticulocitele lipsesc complet. Trombocitele ajung sub 100 000 și nu rareori sub 30 000 pe mm³. Timpul de sîngerare este prelungit și semnul Rumpell-Leede-Koncealovski este pozitiv.

Prin *puncția sternală* se poate constata că măduva nu este totdeauna golită de elemente. Uneori se pot găsi aplazii medulare totale. Celulele medulare specifice lipsesc. Ici și colo se văd cîteva leucocite și celule reticulare.

Evoluție și prognostic. În unele cazuri boala are o evoluție acută, aproape totdeauna fatală; în majoritatea cazurilor evoluția este însă cronică, uneori de 1 pînă la 2 ani. Dacă diagnosticul este pus din vreme și se face un tratament rațional, evoluția poate fi totuși favorabilă. De multe ori persistă o insuficiență medulară latentă care trebuie supravegheată și tratată mereu. De aceea prognosticul grav, de altădată, s-a schimbat în ultimul timp în legătură cu aplicarea precoce a tratamentului. Procentul de mortalitate rămîne totuși ridicat: 65 pentru unii autori. Prognosticul depinde de precocitatea tratamentului, de felul cum răspunde măduva oaselor și de complicații.

Forme clinice. *Panmieloftizia datorită razelor X* are semne inițiale înșelătoare. Primele semne sînt oboseala și paliditatea. Alteori nu întîrzie să apară un sindrom hemoragic. Sînt frecvente și tulburările vizuale, care merg pînă la amauroză.

Examenul sîngelui arată: anemie care poate ajunge pînă la 1 000 000 hematii pe mm³, leucopenie care poate coborî pînă la 100 leucocite pe mm³, cu granulocitopenie și limfocitoză relativă. Mielograma arată aplazia totală și proliferarea celulelor reticulare. Evoluția este, de obicei, către moarte în cîteva săptămîni, mai rar în cîteva luni. Cazurile de vindecare sînt extrem de rare.

În panmieloftizia datorită energiei atomice, formele clinice sînt în raport cu intensitatea emanațiilor radioactive și depind de distanța la care se aflau victimele față de locul exploziei. Astfel, cei din vecinătatea accidentului au sucombat în cîteva ore. Victimele ce se găseau pînă la 1 000 m în jurul epicentrului, deci cu o iradiere de peste 200 r, au prezentat o formă supraacută, cu vărsături, diaree, febră și leucopenie, moartea survenind în 4—8 zile. Bolnavii care se găseau între 1 000 pînă la 1 250 m de la punctul de cădere al bombei, deci cu iradiere de 100—200 r, au prezentat o formă acută, la început cu leziuni

de agranulocitoză şi apoi de panmieloftizie, prezentînd clinic tulburări digestive, diaree cu sînge, leziuni ulcero-necrotice şi manifestări hemoragice. Examenul hematologic prezintă în timp granulocitopenie, plachetopenie şi, în cele din urmă, anemie aplastică mortală. Peste 1 250 m iradierea nu depăşeşte 100 r şi nu provoacă moartea. Leucopenia este puţin pronunţată şi reversibilă.

Diagnosticul. Triada simptomatică: anemie, leucopenie şi trombopenie se găseşte în foarte puţine boli. Anemia pernicioasă, care posedă această triadă, este uşor de diferenţiat de panmieloftizie. Megaloblaştii din sînge sau din măduvă, achilia gastrică şi mai ales efectul salutar al hepatoterapiei sînt destul de caracteristice pentru anemia pernicioasă. Boala Werlhof, cu anemie şi uneori cu leucopenie, poate fi la început confundată cu panmieloftizia, dar în această boală lipseşte granulocitopenia.

Diagnosticul diferenţial cu mielozele acute este greu de făcut. În unele din aceste cazuri boala are aspectul iniţial al unei panmieloftizii şi ulterior apare tabloul de mieloză acută.

Prognosticul. Dacă tabloul sanguin nu se modifică decît prea puţin cu tratamentul, nu se poate evita deznodămîntul fatal. O boală intercurentă, de obicei pneumonia, provoacă moartea. Prognosticul depinde de forma clinică şi etiologică. Panmieloftiziile postradiologice şi cele după exploziile atomice au prognostic grav.

Tratamentul efectuat precoce, cu toate mijloacele posibile, modifică favorabil prognosticul. Tratamentul început cu întîrziere nu mai poate avea efect.

Se folosesc antibiotice în doze mari pentru a combate complicaţiile infecţioase. Pentru stimularea hematopoezei se recurge la transfuzii sanguine, vitamine, nucleotizi, ACTH, corticoizi.

ALEUCIA TOXIALIMENTARĂ

Este o formă particulară de agranulocitoză, pe care autorii sovietici o consideră ca o formă nosologică de sine stătătoare, avînd ca factor etiologic alimentaţia cu cereale alterate şi avînd o importanţă socială şi economică deosebită. A fost întîlnită în cursul războiului la populaţia care a consumat cereale alterate, care rămăseseră netreierate pe cîmp în timpul iernii (grîu, secară, orz şi, cele mai deseori, mei).

Boala se produce nu numai la om, ci şi la animale care consumă astfel de cereale alterate. Cercetările experimentale pe animale au arătat că este vorba de o acţiune toxică a cerealelor alterate asupra măduvei oaselor.

Simptome. Boala ţine de acţiunea directă a toxinei şi are 4 perioade. Prima survine după cîteva ore de la consumarea cerealelor. Bolnavii se plîng de arsuri în gură, la nivelul limbii, gingiilor şi faringelui. În gură se formează false membrane, uşor decelabile. Uneori coexistă simptome de gastro-enterită şi stare febrilă. După 3—5 zile, fenomenele dispar, fiind înlocuite de o perioadă de bunăstare aparentă. Prima perioadă este întovărăşită de leucocitoză.

Perioada a doua, denumită latentă, este întovărăşită de leucopenie. Bolnavii au mici ascensiuni termice, inconstante, iar la examenul faringian se observă o hiperemie a luetei şi pilierilor, uneori cu hemoragii punctiforme. Spre sfîrşitul perioadei apar hemoragii cutanate. Durata acestei perioade este de la 2 la 10 săptămîni.

Perioada a treia, necrotică-hemoragică, începe cu agravarea bruscă a stării bolnavului şi are 3 feluri de fenomene patologice: sindrom hemoragic, fenomene necrotice, datorite neutropeniei, şi semne de infecţie generală.

Fenomenele de necroză buco-faringiană sînt la fel cu cele descrise în agranulocitoză. Leucopenia, foarte accentuată, este întovărăşită de trombopenie.

Scanned with OKEN Scanner

Perioada a patra, de convalescenţă, durează circa 2 săptămîni; ea este caracterizată prin dispariţia rapidă a fenomenelor hemoragice, necrotice şi septice. În sînge, iniţial apar forme tinere de mielocite, pentru ca apoi aspectul sanguin să se normalizeze. Prognosticul depinde de starea generală a organismului şi de complicaţiile septice şi hemoragice.

Profilaxia şi tratamentul au mare importanţă socială, întrucît boala poate lovi regiuni întregi şi cuprinde grupe mari de populaţie. Profilaxia constă în aprovizionarea populaţiei cu cereale de bună calitate şi în scoaterea din uz a cerealelor alterate. De asemenea, este nevoie ca locuitorii să fie informaţi despre acţiunea nocivă a cerealelor care au iernat pe cîmp. Cînd se iveşte boala într-o regiune, trebuie să se facă controale sanguine în masă şi să se ţină evidenţa tuturor persoanelor cu leucopenii moderate, iar cele cu leucopenii sub 3 000 să fie internate. În perioada leucopenică se prescriu bolnavilor o alimentaţie cu proteine şi vitamine în exces şi o medicaţie pentru stimularea leucopoezei. Tratamentul este acelaşi ca în agranulocitoză, reuşita lui depinzînd de precocitatea instituirii sale.

LEUCOZELE

Leucozele sînt afecţiuni caracterizate histologic prin leziuni hiperplazice şi anaplazice ireversibile şi sistematizate ale ţesuturilor apte de leucopoeză, iar hematologic, prin trecerea în sîngele circulant a leucocitelor atipice cînd este vorba de leucoze leucemice sau de leziuni limitate doar la ţesuturile leucopoetice, cînd este vorba de leucoze aleucemice.

Etio-patogenie. *Teoria tumorală.* Teoria neoplazică a patogeniei leucozelor se bucură astăzi de o recunoaştere aproape unanimă. Babeş este printre autorii care admit natura neoplazică a leucozelor.

Sînt o serie de dovezi care pledează în favoarea teoriei neoplazice. Aşa, de exemplu, atipia celulară din leucozele acute, creşterea infiltrativă progresivă, fără posibilitate de oprire, sfîrşitul letal al bolii şi provocarea leucemiei experimentale la animale cu aceleaşi substanţe cu care se reproduc tumorile.

Astfel, Thomson a produs, în 1933, leucoză la găini, inoculînd gudron în măduva oaselor.

Furth, Morton, Bunghelow şi Ligniac au obţinut leucoze la şoarecii inoculaţi cu substanţe cancerigene (metilcolantren, benzopiren etc.). O altă serie de fapte ne arată apropierea leucozelor de tumori. Oberling şi Guérin, experimentînd cu virusul lui Ellermann din leucoza găinilor, au obţinut la unele găini leucoză, iar la altele tumori sarcomatoase. Inocularea cu virusul sarcomului Peyton Rous la găină a produs în unele cazuri tumori, iar în altele leucoză.

În ultimul timp s-a notat o asemănare între leucocitele din leucoze şi celulele din tumorile maligne în privinţa capacităţii de absorbţie a fosforului radioactiv.

Faptul cel mai important în privinţa concepţiei neoplazice din leucoze a fost găsirea substanţelor cancerigene endogene în ţesuturile bolnavilor cu leucoze, de către autorii sovietici.

Ca urmare a cercetărilor lui Sabad, care a demonstrat prezenţa substanţelor cancerigene endogene în ficatul unor bolnavi de stomac, Rauschenbach a reuşit să obţină tumori sau leucoze la şoareci, inoculînd material provenit de la leucoze. S-au folosit extracte benzolice de organe: ficat, splină, ganglioni, măduva oaselor şi creier, prelevate cel mai tîrziu după 30 de ore de la moartea bolnavului cu leucoză. Experienţele s-au făcut pe şoareci albi, care nu prezentau tumori spontane. Dintre cei 162 de şoareci care au supravieţuit peste 6 luni, s-au dezvoltat neoformaţii la 70 de şoareci. La 46 de şoareci tumorile au apărut chiar la locul injecţiei — în regiunea dorsală — lucru deosebit de important. La 16 şoareci au

Scanned with OKEN Scanner

apărut tumori la distanță, iar la 8 șoareci s-au dezvoltat leucoze. Tumorile apărute la locul injecției au prezentat caractere maligne. Fără îndoială că formațiunile tumorale sînt provocate de extractele leucemice, întrucît se știe că pe spatele șoarecilor albi nu se dezvoltă niciodată tumori spontane. S-au făcut și reinoculări ale tumorii, care au reușit în 3 pînă la 8 treceri. Acestea s-au manifestat printr-o proliferare rapidă și foarte malignă.

La șoarecii care au făcut leucemii, s-a constatat o înmulțire a numărului de leucocite între 80 000—100 000 pe mm^3, o hiperplazie a măduvei oaselor și o metaplazie mieloidă a ficatului, a splinei și a ganglionilor. La 2 din șoareci s-a dezvoltat o leucoză acută cu 80% hemocitoblaști.

S-au putut face reinoculări, pînă la 5—7 treceri. În primele treceri leucocitoza a crescut pînă la 200 000 leucocite pe mm^3, cu un mare procent de forme tinere. După 5—6 treceri, procentul de reinoculări pozitive a scăzut simțitor, de asemenea și gravitatea bolii, iar la a șaptea trecere s-au observat numai cazuri izolate de reușită.

Din aceste experiențe rezultă că în organismul bolnavilor de leucoză există substanțe endogene, care injectate la unele animale dau tumori, iar la altele leucoze, lucru care arată legătura foarte intimă dintre procesele tumorale și cele leucemice.

Un alt autor sovietic, Hohleva, a continuat cercetările lui Rauschenbach, prin inoculare de extracte benzolice, preparate din organele bolnavilor morți de leucoză, confirmîndu-le și aducînd fapte noi. Astfel, cînd a inoculat extracte benzolice din organele bolnavilor morți de leucoză mieloidă cronică a obținut tipul mieloid de leucoză, iar dacă a inoculat extracte benzolice din organele celor morți cu leucoză acută, a obținut o hemocitoblastoză. Faptul că s-a putut obține leucoză experimentală, prin introducere de extracte de organe de la bolnavi cu leucoză mieloidă cronică și acută, pledează pentru natura unică a acestor boli.

Posibilitatea obținerii, paralel cu leucemia experimentală, și a unor tumori, atît prin injectarea unor substanțe cancerigene chimic pure, cît și a extractelor benzolice preparate din organele bolnavilor morți de leucoză arată, indiscutabil, că aceste afecțiuni au un mecanism patogenic asemănător.

Se poate conchide deci că se pot provoca tumori și leucoze nu numai cu factori exogeni, adică cu hidrocarburi cancerigene, ci și cu substanțe cancerigene endogene, provenite fie de la bolnavi de cancer, fie de la bolnavi cu leucoză.

Din cele expuse mai sus rezultă că principala cauză a tumorilor și leucozelor o constituie substanțele chimice, atît cele care pătrund din mediul extern în organism, cît și cele formate în organism, ca rezultat al modificărilor metabolice.

Etio-patogenia, văzută în modul acesta, arată strînsa legătură a organismului în care se dezvoltă tumoarea, pe de o parte, cu mediul extern (lumina solară, îndeosebi spectrul ultraviolet, alimentația, hidrocarburile cancerigene etc.), iar pe de altă parte cu mediul intern, unde are loc, în anumite condiții, o viciere a metabolismului organismului. Este bine stabilit, în oncologia experimentală, că anumite substanțe pot determina tumori maligne în orice țesut sau organ al animalelor injectate.

Teoria infecțioasă. Faptul că bolnavii cu leucoză acută prezintă febră și o stare generală proastă, a făcut pe mulți clinicieni să considere leucoza acută drept o infecție a sîngelui. În ultimii ani, cu ajutorul microscopului electronic, s-au făcut progrese importante privitoare la rolul virusurilor în patogenia leucozei umane (Timofeevski, Daringhin, Gross, Ghesler etc.). Virusurile pătrund în organism din afară. Ele nu-și manifestă de la început prezența în organism, datorită patogenității lor reduse, și necesită condiții potrivite pentru manifestarea lor. O parte din autori cred că substanțele cancerigene, de care ne-am ocupat mai sus, și alți factori încă necunoscuți ar putea crea condițiile favorabile pentru ca virusurile să-și manifeste caracterul patogen.

Scanned with OKEN Scanner

Se crede că virusurile, pătrunzînd în celule, tulbură procesele metabolice, denaturează sinteza proteinelor şi, în acest mod, iniţiază malignizarea. În urma denaturării sintezei proteinelor în celule, se tulbură echilibrul dintre celule şi factorii care reglează creşterea lor; aceşti factori se dovedesc a fi insuficienţi faţă de celulele ale căror proteine s-au modificat, devenind canceroase.

Cercetările lui Zilber au dus la descoperirea, în ţesuturile tumorale, a unui antigen specific, de natură nucleoproteică, care se comportă ca un antigen străin şi câre lipseşte în ţesuturile normale.

Alţi autori admit că virusurile ar putea provoca procesul tumoral, nu prin mecanismul cunoscut al infecţiei, aşa cum se credea pînă acum, ci prin transformarea sterolilor din organism în produse cancerigene.

Clasificarea leucozelor. Nu există o unitate de vederi în ce priveşte clasificarea leucozelor.

Vlados şi Kraevski au propus o clasificare anatomo-clinică şi histogenetică a leucozelor. După aceşti autori, leucozele aparţin reticulozelor, în sensul larg al cuvîntului.

Kassirski propune o clasificare care consideră leucozele ca procese hiperplazice, plecate din celula reticulo-endotelială, care se poate dezvolta în diferite direcţii: mieloblastică, limfoblastică, eritroblastică sau monoblastică. Alekseev face următoarea clasificare clinico-morfologică:

1. *Mieloleucoza cronică*, avînd ca forme hematologice: forma *aleucemică, subleucemică şi leucemică*; după tipul de celule sanguine care predomină în sînge, forma leucemică poate fi:
   a) cu celule amestecate;
   b) cu neutrofile segmentate (leucemie cu celule mature);
   c) cu eozinofile;
   d) cu bazofile şi
   e) cu megacariocite.
2. *Limfoleucoza cronică*, cu forma aleucemică şi leucemică.
3. *Leucozele acute*, cu următoarele forme hematologice:
   A. Hemocitoblastoză acută;
   B. Mieloleucoză acută, cu formele:
   a) mieloleucoza subacută polimorfă sau mixtă;
   b) leucoza acută mieloblastică — mieloblastoza acută;
   c) leucoza paramieloblastică acută — paramieloblastoza acută, leucoza acută monocitară mielogenă;
   d) leucoza acută leucoblasto-promielocitară — leucoblastoza acută;
   e) leucoza acută cu mielocite bazofile;
   f) leucoza leucopenică acută (pseudoagranulocitară).
   C. Eritromieloza acută.
   D. Limfoleucoza acută — limfoblastoza acută.
4. *Leucoza cu proliferare tumorală:*
   — cloroleucoza;
   — sarcoleucoza;
   — limfosarcomatoza;
   — reticulosarcomatoza;
   — reticuloendotelioza.

Clasificarea redată mai jos (Tudoranu) este asemănătoare cu aceea propusă de Alekseev.

I. *Mieloleucoza cronică:*
   A. Forma comună tipică.
   B. Forme rare atipice:

a) cu predominanţă eozinofilă;
b) cu predominanţă bazofilă;
c) cu predominanţă de neutrofile segmentate;
d) cu megacariocite;
e) forma aleucemică.
II. *Limfoleucoza cronică:*
A. Forma comună.
B. Forma atipică, aleucemică.
III. *Leucoze acute:*
A. Mieloleucoza acută:
a) forma cu micromieloblaşti;
b) forma cu paramieloblaşti;
c) forma cu mieloblaşti obişnuiţi;
d) forma cu promielocite atipice sau cu leucoblaşti;
e) forma cu bazofile;
f) forme aleucemice.
B. Limfoleucoza acută.
C. Eritromieloza acută.
IV. *Leucoza monocitară* } reticulo-histiocitare
V. *Leucoza plasmocitară* }
VI. *Leucoza cu proliferări tumorale.*

LEUCOZELE CRONICE

MIELOLEUCOZA CRONICĂ (leucemia mieloidă cronică)

Dintre leucoze, mieloleucoza cronică este cea mai frecventă. Ea se întîlneşte mai ales între 30 şi 50 de ani şi foarte rar înainte de 20 de ani. Boala este întîlnită deopotrivă la ambele sexe.

Simptome. *Debutul* este greu de precizat. În majoritatea cazurilor este insidios, se manifestă prin oboseală şi slăbiciune generală, care se accentuează progresiv. La bolnavii mai în vîrstă pot apărea de timpuriu: dispnee, edeme, palpitaţii. Bolnavii se plîng de greutate în hipocondrul stîng, în legătură cu interesarea splinei, de balonarea abdomenului şi dureri osoase mai mult sau mai puţin pronunţate; uneori apar hemoragii: gingivoragii, epistaxis. Paliditatea poate lipsi în acest stadiu.

Obiectiv, în această fază splina este abia percutabilă şi mărirea se constată mai mult radiologic. Unii bolnavi prezintă nevralgii sciatice, în legătură cu infiltratele leucocitare de-a lungul nervului. Alţi bolnavi prezintă în stadiul incipient pleurezie stîngă exsudativă cu celule tinere sau chiar pleurezie hemoragică (consecinţă a perisplenitei).

Perioada de stare. O mare parte din bolnavi se prezintă la medic în perioada de stare, cînd se observă o accentuare a simptomelor din perioada iniţială a bolii: slăbiciune generală, oboseală şi paliditate. Ceea ce predomină este hipertrofia splinei, care creşte mereu, ocupă jumătatea stîngă a abdomenului şi apoi se dezvoltă şi în partea dreaptă, ajungînd pînă în groapa iliacă dreaptă.

Uneori bolnavii prezintă dureri în regiunea splinei, în legătură cu infarctele din splină. În caz de infarct, palparea splinei provoacă o durere vie.

Splina are drept trăsături caracteristice duritatea şi rapiditatea măririi de volum. La palpare se simte marginea anterioară cu incizurile caracteristice şi faţa anterioară dură,

netedă şi nedureroasă. Fac excepţie cazurile cu perisplenită, care sînt dureroase. În aceste cazuri, la palpare şi auscultaţie se percep uneori frecături. În cazurile obişnuite se observă un oarecare paralelism între dimensiunile splinei şi numărul leucocitelor. Sînt însă şi cazuri cu splina mare şi numărul de leucocite redus. Este vorba mai ales de formele aleucemice şi subleucemice.

Există, de asemenea, cazuri care prezintă splenomegalie moderată şi un număr mare de leucocite.

5. *Ficatul* este aproape totdeauna mărit de volum, depăşind cu cîteva laturi de deget marginea falselor coaste. Marginea sa inferioară este netedă şi nedureroasă. Uneori dimensiunile ficatului şi ale splinei sînt atît de mari, încît organele aproape se întîlnesc. Hipertrofia lor se datoreşte metaplaziei mieloide, caracteristică afecţiunii, ficatul şi splina recăpătînd funcţiile hematopoetice embrionare.

6. *Ganglionii limfatici* nu sînt de obicei prinşi în procesul leucemic. În unele cazuri însă se măresc, atît ganglionii limfatici superficiali, cît şi cei profunzi, în urma metaplaziei mieloide.

7. Participarea intensă a *măduvei oaselor* la procesul leucemic se manifestă prin dureri osoase la presiunea şi percuţia oaselor şi mai rar spontane.

Suferinţa *aparatului digestiv* se poate manifesta prin diaree.

8. *Aparatul uro-genital.* În sedimentul urinar se găsesc din abundenţă cristale de acid uric; uneori se formează calculi de uraţi, din cauza acidului uric în exces provenit din distrugerea leucocitelor.

Alteori infiltraţiile leucemice tubulare determină o albuminurie neînsemnată şi cilindrurie. La bărbaţi, uneori, simptomul iniţial este priapismul dureros, în legătură cu prezenţa infiltratelor leucocitare din corpii cavernoşi.

10. *Pielea* în unele cazuri prezintă leucemide, mai frecvente în leucemiile limfatice.

11. *Fundul de ochi* are modificări importante. Venele sînt dilatate şi sinuoase. Uneori se observă stază papilară şi edemul retinei, în jurul papilei. În cazuri grave apare retinita leucemică cu hemoragii retiniene.

12. Infiltraţiile leucemice în urechea medie şi internă provoacă surditate sau un sindrom vestibular.

13. *Metabolismul bazal* este crescut şi poate explica anumite simptome, ca nervozitatea şi scăderea în greutate.

14. Din *partea sistemului nervos* sînt citate paraplegii etc. provocate de dezvoltarea infiltratelor leucemice în măduva spinării sau epidural. În rare cazuri se observă semne de leziune a cordoanelor posterioare (mieloză funiculară).

Examenul hematologic pune diagnosticul sigur de mieloză cronică. Numărul leucocitelor este mult crescut, de la cîteva zeci de mii la cîteva sute de mii pe mm³. Se citează şi cazuri cu 1 600 000 pe mm³ (Schüffner). Cifra leucocitelor poate varia de la o zi la alta şi chiar de la o oră la alta.

Alterarea calitativă a sîngelui se caracterizează prin apariţia de forme tinere din seria granulocitelor: neutrofile, eozinofile şi bazofile. Deşi în majoritatea cazurilor predomină elementele din seria granulocitelor neutrofile, totuşi şi elementele bazofile şi eozinofile întrec cu mult proporţia normală (uneori bazofilele pot ajunge pînă la 35%).

În preparatele de sînge se găsesc reprezentate toate stadiile de trecere, de la mieloblaşti pînă la polinucleare.

Mieloblaştii se găsesc în proporţie de 1—5%. Aceştia au un contur rotund, protoplasma bazofilă lipsită de granulaţii, nucleul mai intens colorat şi cu o structură deosebită. Prezintă 2—6 nucleoli. Unii mieloblaşti au reacţia oxidazelor pozitivă. Procentul mieloblaştilor creşte în puseurile acute. Aspectul mieloblaştilor este la fel cu al celor găsiţi în măduva

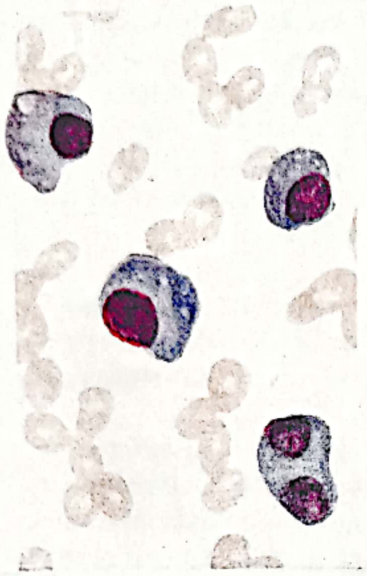


Fig. 60 — Mononucleoză infecţioasă. Sînge periferic. Limfocit şi celulă Rieder (v. pag. 133).

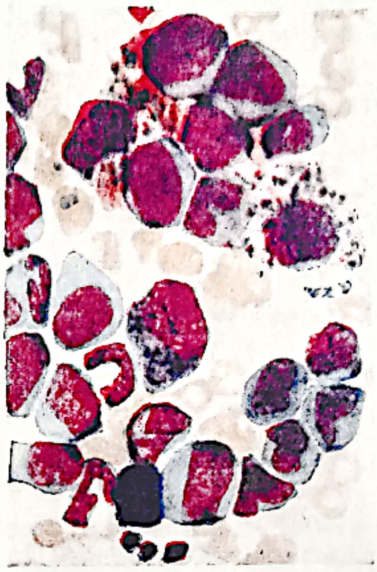


Fig. 62 — Mieloleucoză cronică. Măduvă sternală. Mieloblaşti. Promielocite. Mielocite neutrofile. Promielocite şi mielocite eozinofile, cu granulaţii tinere, bazofile.

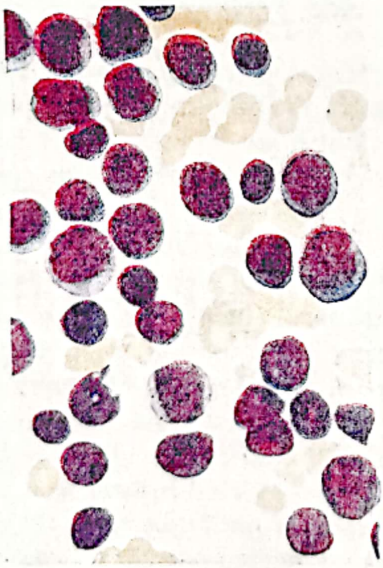


Fig. 64 — Limfoleucoză cronică. Măduvă sternală. Metaplazia limfatică a măduvei (v. pag. 158).

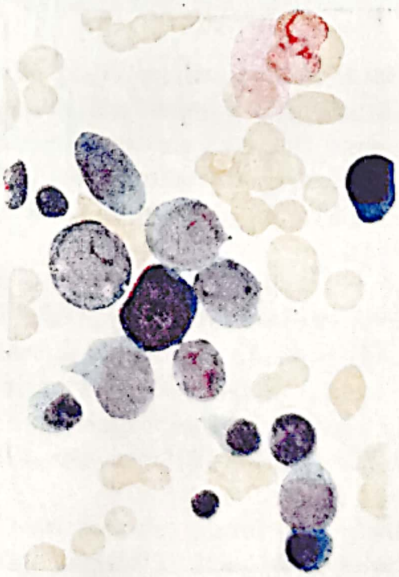


Fig. 66 A — Mieloleucoză acută. Măduvă sternală. Mieloblaşti (caz C.T. Nicolau) (v.pag. 165).

Scanned with OKEN Scanner

oaselor la oamenii normali. Totuşi, în fazele terminale ale bolii şi la unele persoane în fazele acute, alături de mieloblaşti cu morfologie caracteristică, se găsesc şi mieloblaşti atipici, mieloblaşti mici cu nucleul neregulat, kariokineze care au numărul cromozomilor pe jumătate etc. Atipia celulară, în faza terminală, arată, o dată mai mult, originea tumorală a afecţiunii.

Promielocitele (mielocite nemature) au protoplasma bazofilă, cu granulaţii azurofile. Unele mai păstrează nucleoli.

Mielocitele mature au protoplasma acidofilă şi granulaţii deosebite: neutrofile, eozinofile şi bazofile. Cele mai frecvente sînt mielocitele neutrofile. În general, promielocitele şi mielocitele se găsesc în proporţie de 20—40%. Cu cît numărul de mieloblaşti şi promielocite este mai ridicat, cu atît prognosticul este mai sever. Din observaţiile făcute pe circa 100 de leucemii, rezultă că procentul de promielocite este mai mare decît procentul de mielocite, contrar datelor clasice (Tudoranu).

Metamielocitele, cu nucleu în potcoavă, se găsesc într-o proporţie variabilă, de circa 5—10%.

În sîngele periferic se mai pot găsi: celulele Ferrata (hemohistioblaşti), plasmocite şi celule reticulo-histiocitare fagocitare.

Polinuclearele neutrofile formează majoritatea elementelor leucocitare. Polinuclearele eozinofile şi bazofile apar într-un procent cu mult mai ridicat decît în sîngele normal. Este important de ştiut că numărul bazofilelor rămîne crescut, chiar după tratamentul radioterapic.

Tabloul eritrocitar dă indicaţii importante asupra fazelor bolii. În faza iniţială, numărul globulelor roşii este în limite normale, sau uneori există o hiperglobulie. Ulterior, numărul eritrocitelor oscilează între 3 500 000 şi 2 500 000 pe mm³, avînd un caracter normo- sau hipocrom. Chiar la aceste cifre se pot găsi normoblaşti în sîngele periferic, lucru neobişnuit în anemii, unde normoblaştii apar în general numai cînd cifra eritrocitelor scade sub 1 500 000 pe mm³.

Cînd boala progresează, numărul eritrocitelor poate scădea pînă la 1 000 000 pe mm³ şi mai jos, datorită invadării de către proliferarea leucoblastică a focarelor de eritropoeză.

Eritrocitele prezintă, de regulă, modificări caracteristice anemiei: anizocitoză (microcite şi macrocite), poikilocitoză, policromatofilie, corpusculii Jolly, inelele Cabot, granulaţii bazofile, azurofile şi reticulocite în număr crescut. Normoblaştii se găsesc de asemenea în număr mare.

Plachetele sanguine, ca şi eritrocitele, sînt crescute ca număr în faza iniţială şi reduse în faza terminală. Creşterea numărului plachetelor, care pot ajunge pînă la 500 000—600 000 pe mm³, coincide cu creşterea megacariocitelor din măduvă. Un bun specialist găseşte aproape de regulă megacariocite în sîngele circulant al leucemicilor.

Leucograma este variabilă, fiind în funcţie de starea sistemului nervos (emoţiile măresc numărul leucocitelor), de infecţii — care de asemenea schimbă tabloul hematologic — de evoluţia şi de stadiul bolii.

Bolnavii fac din timp în timp accese de acutizare, în cursul cărora numărul leucocitelor creşte, iar formele tinere (mieloblaşti, promielocite) se înmulţesc. Este vorba, pe de o parte, de o stimulare a formelor embrionare leucocitare normale din măduvă şi, pe de altă parte, de apariţia elementelor atipice (micromieloblaşti atipici, celule Rieder, kariokineze cu număr redus de cromozomi). În stadiul terminal numărul de leucocite poate scădea, însă se înmulţeşte numărul mieloblaştilor atipici, care aproape predomină tabloul sanguin.

Leucemia cronică ar fi un stadiu precanceros. Turner şi Miller au găsit modificări foarte importante în plasma şi în urina bolnavilor de leucemie cronică mieloidă şi limfoidă.

Scanned with OKEN Scanner

Plasma bolnavilor de leucemie mieloidă cronică, injectată la normali, dă o leucocitoză cu neutrofilie de circa 15 000 leucocite pe mm³, pe cînd plasma bolnavilor cu leucemie limfatică cronică provoacă o înmulţire a limfocitelor. Plasma tratată cu raze X îşi pierde proprietăţile de mai sus. Autorii amintiţi cred că este vorba de tulburări hormonale care exercită o acţiune specifică asupra leucocitelor. Alţi autori presupun că este vorba de factori specifici care apar în stadiul precanceros (Tudoranu).

Celelalte examene de laborator arată hiperproteinemie şi foarte rar hipoproteinemie, cu apariţia albuminei Bence-Jones în urină. Globulinele sînt crescute. Azotul total neproteic (mai ales acidul uric) şi fosforul din sînge cresc.

Histamina din sînge prezintă valori foarte ridicate.

Metabolismul bazal creşte în perioadele de agravare şi scade în urma radioterapiei.

Anatomia patologică. *Măduva oaselor* prezintă o coloraţie roşie-cenuşie. Microscopic, se găsesc reprezentate toate seriile sanguine; seria leucopoetică este reprezentată prin mieloblaşti, mielocite, metamielocite şi foarte puţine granulocite; seria eritropoetică prin eritroblaşti şi eritrocite şi seria megacariocitară prin celule mari, mai numeroase decît în stare normală.

Ficatul este mult mărit de volum şi are consistenţă moale. Pe secţiune este de culoare galben palid şi foarte friabil.

Microscopic, ficatul are un aspect caracteristic. Vasele sînt pline de elemente mieloide. În spaţiile portale se găsesc zone de hiperplazie mieloidă, care se infiltrează printre celulele hepatice.

Splina este foarte mult mărită de volum, putînd ajunge pînă la 10 kg. Ea prezintă perisplenită. Pe secţiune se observă infarcte. Culoarea splinei este roşie-albicioasă, iar corpusculii Malpighi sînt complet invizibili. Parenchimul normal este înlocuit cu un ţesut de aspect mieloid, format din mielocite. În cazuri cu evoluţie lungă se găsesc eritroblaşti şi megacariocite.

Ganglionii limfatici au vasele şi sinusurile pline cu celule mieloide. În unele cazuri foliculii limfatici sînt invadaţi de metaplazii mieloide.

Toate organele: rinichi, tub digestiv, plămîni, pleură, prezintă infiltrate de celule mieloide.

Prognostic. Mieloleucoza cronică fiind un proces tumoral, mersul bolii este invariabil progresiv, cu accentuarea anemiei, a stărilor hemoragice şi a caşexiei.

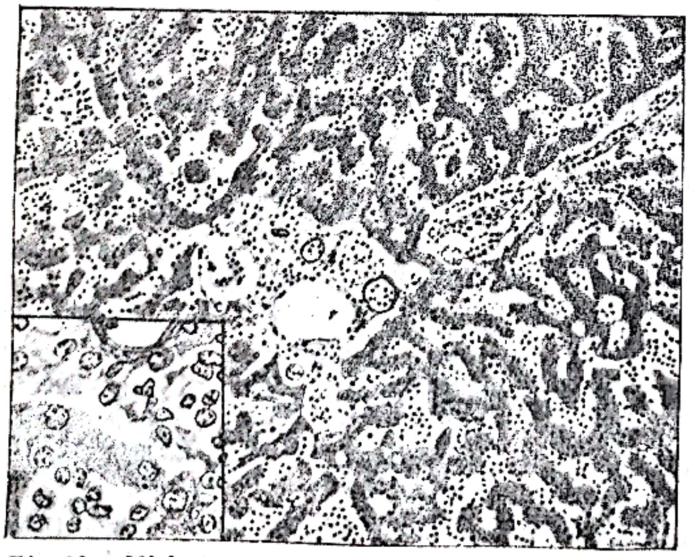


Fig. 63. — Mieloză cronică; secţiune în ficat (după Whitby).

Obişnuit, boala are remisiuni spontane. Uneori remisiunile sînt provocate de infecţii, ca erizipel sau pneumonie. Alteori remisiunile sînt datorite tratamentului. În cursul remisiunilor starea bolnavului se ameliorează. Numărul eritrocitelor începe să crească, leucocitele încep săscadă pînă aproape de limita normală, leucocitele nemature dispar, splina îşi micşorează volumul.

Remisiunile sînt însă temporare. După cîteva săptămîni sau luni, boala reîncepe. Durata bolii este în medie de 3—6 ani; sînt citate în literatură cazuri cu o supravieţuire de mai mult de 20 de ani.

Mai totdeauna sfîrşitul bolii se produce prin transformarea procesului cronic într-un proces acut.

Prognosticul depinde, în general, de starea generală a bolnavului, de gradul de anemie, de modul de reacţie la tratament şi de prezenţa mieloblaştilor atipici.

Diagnostic. În cazurile tipice diagnosticul este uşor de pus, după splenomegalie, hepatomegalie şi după examenul sîngelui, care arată formele nemature medulare.

Diagnosticul este mai greu în faza de remisiune. Prezenţa cîtorva mielocite şi a polinuclearelor bazofile ajută la punerea diagnosticului. O altă dificultate de diagnostic este diferenţierea de *stările leucemoide* provocate de pneumonie, meningite, limfogranulomatoză malignă, tuberculoză etc. Starea clinică a bolnavilor şi numărul relativ mic de mielocite, alături de o polinucleoză neutrofilă exagerată, cu alterări toxice în granulocite, lipsa polinuclearelor bazofile şi eozinofile, exclud diagnosticul de leucemie. *Puncţia sternală* arată în stările leucemoide o reacţie mielocito-promielocitară, cu o alterare deosebită a celulelor. Acestea prezintă un caracter endotelioid, au conturul nuclear şters, iar granulaţiile lor sînt grosolane.

Puncţia ganglionară şi splenică, în stările leucemoide, nu arată o metaplazie mieloidă, ca în leucoze.

Metastazele neoplazice în măduva oaselor pot da un tablou sanguin leuco-eritroblastic. Metastazele pot pleca din tumori primitive cu sediul în prostată, rinichi, tiroidă etc. Adesea tumoarea primitivă este mică şi simptomul dominant este anemia. Examenul sanguin poate arăta mielocite sau mieloblaşti. Trebuie făcut un examen foarte atent al tuturor organelor, pentru depistarea tumorii primitive. Adesea se produc fracturi spontane. Radiografiile scheletului sînt caracteristice.

Datele puncţiei măduvei oaselor diferă după stadiul leucozei.

În stadiul iniţial predomină elementele mature. În stadiul înaintat predomină elementele nemature. În faza terminală cînd în sînge se găseşte o predominanţă de mieloblaşti, în măduva oaselor există un amestec de forme mature şi nemature, cu predominanţa acestora din urmă, ceea ce ar face să se creadă că mieloblaştii din sînge provin din focarele extramedulare.

În toate stadiile măduva este bogată în celule bazofile şi eozinofile. Megacariocitele sînt mai abundente decît în măduva normală. În faza terminală megacariocitele şi plachetele se împuţinează, avînd drept rezultat manifestările hemoragice.

MIELOLEUCOZE CRONICE, FORME RARE ATIPICE, CU PREDOMINANŢĂ NEUTROFILĂ, EOZINOFILĂ, BAZOFILĂ ŞI MEGACARIOCITARĂ

Mieloleucoza cronică cu predominanţă de polinucleare neutrofile. Se cunosc cazuri de mieloze cronice cu un număr mare de leucocite (cîteva zeci de mii) şi cu predominanţă de polinucleare neutrofile 90%, restul fiind forme tinere: mielocite, promielocite. Ca semn obiectiv se notează splenomegalia. Cazurile sînt foarte rare şi marchează, de obicei, debutul unei mieloze cronice cu evoluţie comună.

Mieloleucoza cronică cu eozinofile. În această formă celulele eozinofile (polinucleare şi mielocite) sînt în general într-un procent relativ crescut. În literatura medicală se citează cazuri rare în care numărul de eozinofile este foarte crescut. Astfel, sînt cazuri cu o proporţie de 90% eozinofile din 280 000 de leucocite. Cel mai deseori, însă, numărul leucocitelor este între 20 000 şi 80 000 şi proporţia eozinofilelor este între 60 şi 85%.

Mielocitele sînt de regulă în număr mic, circa 5%. Bolnavii prezintă şi un grad de anemie. Cazurile de mieloză cronică eozinofilă evoluează aproape totdeauna în mod cronic. Bolnavii au splenomegalie, hepatomegalie şi adenopatii.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferențial se face cu *boala Hodgkin*, înainte de administrarea radioterapiei; aceasta prezintă splenomegalie și eozinofilie, care poate crește uneori pînă la 60%. Diagnosticul se face prin biopsia ganglionară.

Periarterita nodoasă poate prezenta, în unele cazuri, leucocitoză și eozinofilie (70%).

Mieloleucoza cronică cu predominanță de bazofile. Deși bazofilele sînt de regulă crescute în orice mieloză cronică, totuși sînt cazuri în care ele reprezintă 80% din elemente. Cazurile de mieloză cronică cu bazofile sînt de obicei rezistente la radioterapie.

Mieloleucoza cronică cu predominanță de megacariocite. Dubinskaia și alți autori citează cazuri de mieloză cronică cu un enorm număr de trombocite și megacariocite, caracterizate clinic prin sindrome hemoragice. Bolnavii prezintă anemie, splenomegalie, hepatomegalie și uneori adenopatii. S-au descris cazuri de mieloze megacariocitare aleucemice cu un număr mic de leucocite, dar cu un procent mare de megacariocite, și cazuri de anemie leuco-eritroblastică cu prezență de megacariocite și normoblaști.

Eritroleucemia. Se citează cazuri în care boala începe cu o poliglobulie, iar ulterior evoluează cu un tablou tipic de mieloză cronică. În aceste cazuri este probabil vorba de procese inițiale aleucemice, cu un tablou de eritremie consecutiv stimulării eritrocitelor, iar ulterior evoluția se face către o mieloză cronică tipică.

Mieloleucoza cronică aleucemică este o formă rară de mieloză cronică. Tabloul clinic al bolii este asemănător cu al mielozei cronice: splenomegalie, hepatomegalie și anemie, în afară de examenul hematologic, care arată leucopenie, neutrofilie și deviere spre stînga, pînă la apariția mielocitelor în sîngele periferic. Boala are o evoluție lentă și o durată mai lungă decît mieloza cronică comună (circa 8 ani). Uneori, către sfîrșitul bolii, este posibilă și modificarea sîngelui periferic spre un aspect de mieloză leucemică. Alteori, diagnosticul se pune numai *post mortem*, la examenul anatomopatologic al splinei.

În timpul vieții diagnosticul nu este posibil decît prin puncția splinei sau prin biopsia unui ganglion limfatic. În frotiul din splină se găsesc toate elementele embrionare mieloide, inclusiv megacariocitele.

Biopsia ganglionară arată dispariția foliculilor și prezența unui țesut mieloid care se pune în evidență prin coloratia Giemsa.

Măduva oaselor are aspect normal sau este săracă în elemente, ceea ce arată o hipoplazie a măduvei, consecutivă, uneori, unei scleroze medulare.

LIMFOLEUCOZA CRONICĂ

Din literatura medicală rezultă că limfoleucoza cronică este mai rară decît mieloza cronică.

Simptome. *Debutul* este înșelător, ca și în mieloza cronică, prinzînd, progresiv, o mare parte din ganglioni.

Ca simptome generale în acest stadiu se notează astenia, pierderea în greutate, dispepsia, o stare anemică și uneori prurit.

În perioada de stare, prinderea ganglionilor permite ca diagnosticul de limfoleucoză să fie mai timpuriu pus decît cel de mieloză cronică.

Adenopatiile periferice domină tabloul clinic. Inițial, de obicei, sînt prinși ganglionii cervicali, submaxilari, ganglionii cefei, axilari, inghinali și ulterior sînt afectate majoritatea grupurilor ganglionare.

Ganglionii se măresc dar rămîn individualizați, din cauză că lipsește periadenita. Dimensiunile lor sînt diferite, variind de la acele ale unei migdale, pînă la acelea ale unui ou sau chiar mai mari. Adenopatiile sînt nedureroase și neaderente la piele, nu supurează, sînt simetrice și nu prezintă duritatea din limfogranulomatoza malignă.

Scanned with OKEN Scanner

Ganglionii profunzi sînt prinşi de asemenea şi se recunosc prin semnele de compresiune pe care le provoacă sau prin examenul radiologic. Astfel, ganglionii mediastinali, cînd comprimă traheea, pot provoca dispnee cu cornaj şi tiraj suprasternal. Compresiunea venei cave superioare provoacă cianoză şi edem în pelerină. Compresiunea nervului recurent produce disfonie, a esofagului disfagie, compresiunea trunchiurilor nervoase provoacă nevralgii sau parestezii.

Ganglionii mezenterici pot provoca ascită sau chiar simptome de abdomen acut.

Amigdalele pot fi prinse chiar de la început. Prinderea glandelor submaxilare, parotide şi lacrimale produce un sindrom Mikulicz.

Splina este mărită, însă niciodată nu atinge dimensiunile celei din mieloza cronică.

Pielea. Infiltraţiile din piele succedă sau precedă adenopatiile, prezentîndu-se sub următoarele forme:

— Infiltraţii tisulare.

— Prurit, urticarie papuloasă sau veziculoasă, eritem polimorf sau bulos, prurigo limfadenic cu lichenificare, uneori cu pigmentare.

— Eritrodermie limfadenică sub formă de plăci difuze scarlatiniforme sau sub formă exfoliatrice ori psoriaziformă.

— Tumori limfadenice (leucemide):

a) cele cutanate sînt formaţiuni roşii, rotunde, de consistenţă elastică;

b) la faţă, leucemidele au caracter mai difuz pe nas şi pe lobul urechii, dînd un aspect leonin;

c) uneori sînt infiltraţii difuze pe un teritoriu mai mare.

Ficatul este deseori mărit, depăşind marginea falselor coaste. Este moale şi nedureros. Mărimea lui este în legătură cu metaplazia caracteristică din spaţiile Kiernan.

Aparatul uro-genital. Uneori rinichii sînt măriţi de volum. În urină se pot găsi albuminurie şi cilindrurie. S-au citat cazuri de priapism şi în limfoleucoza cronică.

Tulburările gastro-intestinale sînt frecvente. Ele pot fi în legătură cu iritaţiile limfoide din mucoasa gastro-intestinală.

S-au citat cazuri de stenoză pilorică sau intestinală provocată de infiltraţiile limfocitare.

Există cazuri de *bronşită* şi uneori de *bronhopneumonie*, în legătură cu procesele infiltrative pulmonare. S-au observat, de asemenea, cazuri de pleurezii consecutive infiltraţiilor limfocitare şi uneori chiar limfoame pulmonare.

Organele de simţ. Se pot uneori observa exoftalmii, în legătură cu infiltraţiile orbitare retrobulbare. Examenul fundului de ochi arată hemoragii şi infiltrate albe. Se citează cazuri care prezintă triada simptomatică a vertijului Ménière: ameţeli, vîjîieli şi surditate, prin interesarea urechii interne.

Sistemul osos poate prezenta leziuni de osteoscleroză, cu infiltraţii periostale la coaste, stern şi vertebre.

Localizările în *sistemul nervos central* dau simptome de tumoare cerebrală.

Metabolismul bazal este crescut, variind în raport cu cifra leucocitelor.

Alekseev citează cazuri de limfoleucoză, mai ales la bătrîni, fără hipertrofia evidentă a ganglionilor, boala descoperindu-se întîmplător la un examen hematologic. De asemenea, se citează cazuri asimptomatice, descoperite întîmplător cu ocazia unui traumatism sau a unei extracţii dentare.

Examenul hematologic. Numărul leucocitelor variază între cîteva zeci de mii şi cîteva sute de mii pe mm³. Formula leucocitară arată un tablou foarte monoton. Peste 90% dintre leucocite sînt limfocite mici şi numai un procent extrem de redus este constituit de prolimfocite şi limfoblaşti. Formele mai tinere cresc în stadiul terminal al bolii. Polinuclearele

Fig. 65 — Limfadenoză cronică, secțiune în ficat (după Whitby).

neutrofile se găsesc într-o proporție de circa 5%, însă raportate la numărul total de leucocite, ele sînt în limite normale.

În unele cazuri se găsesc plasmocite, iar în altele celule Rieder, mai ales în formele radiorezistente. Un fapt foarte caracteristic este prezența umbrelor celulare (Gumprecht). Unii autori pun umbrele celulare pe socoteala celulelor reticulare foarte fragile. Umbrele Gumprecht au o mare importanță pentru diagnostic, deoarece ele nu se găsesc în limfocitozele banale.

Numărul hematiilor este mai scăzut decît în mieloleucoza cronică și este datorit înlocuirii măduvei oaselor prin infiltrații limfocitare. Anemia este uneori simptomul dominant și progresează cu rapiditate către sfîrșitul bolii.

Numărul plachetelor este scăzut, din aceeași pricină ca și hematiile, și explică manifestările hemoragice care apar în cursul bolii.

În măduva oaselor, în stadiul incipient, se găsesc rare limfocite, însă ulterior limfocitele se înmulțesc. Formele tinere sînt mai numeroase decît în sîngele periferic, acesta fiind un argument în plus pentru formarea limfocitelor în măduvă.

Anatomia patologică. *Ganglionii limfatici.* Structura ganglionilor limfatici este schimbată, în sensul că centrii germinativi nu mai sînt vizibili, suprafața de secțiune prezentîndu-se sub aspectul unei mase uniforme de limfocite mici. Limfocitele mari și limfoblaștii lipsesc sau sînt rari.

În ficat se constată prezența de noduli circumscriși în spațiile Kiernan. Ei sînt uneori așa de mari, încît se văd macroscopic și se deosebesc de infiltrațiile difuze, răspîndite între celulele ficatului, din mieloza cronică.

Splina este mărită de volum. Foliculii Malpighi sînt foarte dezvoltați și au limitele șterse, continuîndu-se insensibil cu pulpa splenică.

Măduva oaselor este infiltrată cu limfocite care înlocuiesc insulele mieloide.

Toate organele au noduli sau infiltrații limfocitare: rinichii, plămînii, inima, mușchii, pielea, ochii, testiculii etc.

Diagnosticul pozitiv este în general ușor și se bazează pe adenopatiile cu caracterele descrise, pe absența splenomegaliei și pe examenul hematologic.

Diagnosticul diferențial se face cu: *mononucleoza infecțioasă*, care se găsește mai mult la copii, are un tablou leucocitar diferit (vezi capitolul respectiv) și reacția Paul Bunnell pozitivă.

Limfocitoza acută are un caracter infecțios. Puncția splinei dă o imagine normală. Boala are o evoluție benignă și trecătoare, formula sanguină se normalizează în 2—3 luni.

Boala Hodgkin are adenopatia mai dezvoltată, cu periadenită, n-are tablou sanguin limfocitar și biopsia ganglionară are aspectul caracteristic pestriț.

Agranulocitoza este lipsită de adenopatie. Mielograma arată o aplazie medulară, celule reticulare, ori hiperplazie cu mielocite și promielocite.

Scanned with OKEN Scanner

Limfoleucoza cronică aleucemică. În această afecțiune numărul leucocitelor este normal, dar formula leucocitară arată oarecare limfocitoză.

Aspectul clinic este variat. Unii bolnavi prezintă adenopatie generalizată sau localizată la cîteva grupe ganglionare și o mărire a splinei. Alți bolnavi au numai splina mărită, iar ganglionii periferici nu sînt măriți. În fine, o altă categorie de bolnavi nu au nici splina, nici ganglionii periferici măriți. Mai toți bolnavii prezintă o stare de anemie pronunțată, rezistentă la terapia hepatică.

Diagnosticul nu se poate pune decît pe baza unei puncții sternale, care arată o metaplazie limfoidă, cu limfocite mature, un mic procent de limfocite, limfoblaști și umbrele Gumprecht.

Bolnavii prezintă inițial o stare generală bună, care însă se alterează în cursul evoluției și, cu timpul, apar slăbiciune, pierderea poftei de mîncare și febră cu aspect neregulat. Uneori apare și un sindrom hemoragic.

Tabloul clinic mai depinde și de localizarea procesului în ganglionii mediastinali sau mezenterici, cînd apar simptomele pe care le-am indicat la capitolul limfoleucozelor cronice.

Prognosticul este tot așa de defavorabil ca și în leucemia cronică.

TRATAMENTUL LEUCOZELOR CRONICE

Deși nu există un tratament patogenic al leucozelor cronice, totuși tratamentele de pînă acum au arătat că se poate prelungi viața bolnavilor pe o perioadă de cîțiva ani. În leucozele cronice s-au preconizat multe tratamente.

Tratamentul care a dat cele mai bune rezultate pînă în prezent este radioterapia, care trebuie făcută de către specialiști. Ea este indicată, în majoritatea cazurilor, afară de bolnavii cașectici, de bolnavii cu exacerbări acute terminale și de formele sub 50 000 leucocite pe mm^3. Se întrebuințează două metode: radioterapia locală și teleradioterapia.

Radioterapia locală. Cea mai întrebuințată metodă este metoda radioterapiei locale, care în leucoza limfatică se aplică pe splină și pe pachetele ganglionare, iar în cea mieloidă pe splină și extremitățile osoase. În țară la noi se întrebuințează iradiația splinei după următoarea metodă:

Se întrebuințează filtre de 0,80—1 mm cupru, iar kilovoltajul variază între 150 și 180 kV.

Splina este împărțită în 2—4 cîmpuri pătrate de 10—12 cm. Se face o iradiere de 140—200 r pe cîmp. Ședințele se fac la fiecare 2 zile, sau de 2 ori pe săptămînă. Radioterapia se repetă la cîteva luni și numai sub control hematologic.

Unii autori recomandă, în afară de iradiația splinei, și iradiația oaselor după cum urmează: humerus 150 r, 2 zile, 2 cîmpuri; femur 450 r, 2 zile, 3 cîmpuri; coloana vertebrală cervico-dorsală 450 r, 3 zile, pauză 2 zile. Iradiația splinei, 3—4 cîmpuri, 450 r, 3 zile. După o săptămînă se repetă ședințele de mai sus și după o pauză de o săptămînă se face iradierea oaselor și a splinei a treia oară.

Iradiația combinată a oaselor și a splinei pare a fi dat cele mai bune rezultate.

Teleradioterapia. Teleradioterapia poate fi totală sau semitotală (iradiindu-se jumătate de corp, la fiecare ședință). Este întrebuințată ca un tratament complementar, cînd radioterapia locală nu dă rezultate, fie că splina este sclerozată prin iradierile anterioare, fie că după radioterapia locală persistă leucocitoza.

Iradierea la 2 m se face în ședințe de la 2—5 r pînă la 20—30 r, 2 aplicații pe săptămînă, cu filtrul de 1 mm cupru. Tratamentul de atac comportă 10—20 de ședințe; tratamentul recidivelor se face în 4—12 ședințe. Tratamentul trebuie dublat de un control hematologic sever, întrucît tratamentul este mai activ și cu riscuri mai mari decît radioterapia locală.

Scanned with OKEN Scanner

După radioterapie, în general, splina şi ficatul se micşorează, numărul leucocitelor scade, iar formele tinere se împuţinează. Nu se mai găsesc mieloblaşti, iar promielocitele scad progresiv. La unii bolnavi scad şi mielocitele şi rămîn în mare majoritate granulocitele neutrofile, bazofile şi eozinofile, care îşi păstrează totdeauna numărul ridicat. Numărul hematiilor creşte.

După un tratament mai îndelungat splina devine scleroasă, iar reducerea volumului ei este mai puţin importantă.

În afară de modificarea sîngelui şi a organelor hematopoetice, se observă o ameliorare generală: pofta de mîncare reapare, greutatea corpului creşte. Metabolismul bazal este influenţat în bine.

Fără a schimba prognosticul bolii, radioterapia permite bolnavilor să ducă o viaţă ca şi normală timp de mai mulţi ani. Media vieţii este între 3 şi 6 ani; unii dintre bolnavi depăşesc 10 ani de supravieţuire.

Rezultatele radioterapiei variază de la bolnav la bolnav. La majoritatea bolnavilor primele aplicaţii dau rezultate bune. La unii bolnavi, însă, aplicaţiile ulterioare nu mai au efectul primelor rezultate.

La unii bolnavi, deşi tabloul sanguin se îmbunătăţeşte, totuşi celelalte simptome nu se ameliorează corespunzător. La alţi bolnavi se observă o rezistenţă la iradiaţiile ulterioare şi ei necesită alte tratamente.

Radioterapia trebuie supravegheată cu multă grijă; tratamentul care înrăutăţeşte starea generală trebuie oprit. Tratamentul va fi de asemenea întrerupt cînd bolnavii febricitează, au diaree sau cînd numărul leucocitelor, al eritrocitelor şi al hemoglobinei scade brusc.

În aceste cazuri se va face pauză şi se va reîncepe terapia cu doze mai mici.

În limfoleucoza cronică acţiunea radioterapiei este mai puţin constantă şi aplicarea ei impune o supraveghere mai atentă. În această afecţiune se întrebuinţează, fie radioterapia aplicată pe diferite pachete ganglionare şi pe splină, fie teleradioterapia.

Radiu. În centrele în care se găsesc instalaţii de radiu acest tratament se poate întrebuinţa la bolnavii la care razele X nu mai au efect. Rezultatele imediate sînt comparabile radioterapiei, dar recidivele sînt mai rapide decît după radioterapie.

Uretanul, considerat pînă acum cîţiva ani drept un narcotic uşor, a început să fie întrebuinţat din 1946 în tratamentul leucozelor cronice.

Indicaţia principală este mieloleucoza cronică şi contraindicaţia, leucozele însoţite de anemie.

Alegerea între tratamentul cu uretan şi radioterapie se face în modul următor: la bolnavii leucemici netrataţi terapia se poate începe cu uretan, continuîndu-se cu acesta dacă rezultatele sînt bune. Dacă rezultatele nu sînt satisfăcătoare, se poate continua cu radioterapia, care dă rezultate bune mai ales în cazurile recente. În cazurile vechi sau în cazurile cu semne de accidente acute, nu este de recomandat succesiunea cu radioterapia. Radioterapia urmată de tratamentul cu uretan n-a dat rezultate bune unor autori. Rezultatele imediate sînt ca şi după radioterapie. Splina îşi micşorează volumul, numărul leucocitelor scade pînă aproape de normalizare, starea generală se ameliorează. Rezultatele apar după 1—3 săptămîni de la începutul tratamentului, iar remisiunea completă se constată după 6—7 săptămîni.

Uretanul se întrebuinţează pe cale bucală în doze de 2—4 g pe zi, rareori mai mult.

În caz de intoleranţă digestivă, se poate întrebuinţa în clismă sau parenteral. În injecţii intravenoase se întrebuinţează: uretan 2 g, soluţie cloruro-sodică izotonică 20 ml.

Se diluează fiola în 200 ml soluţie cloruro-sodică izotonică înainte de injecţie. Injecţia se face timp de 20 min. Pentru injecţia intramusculară se recomandă o soluţie de 20%, cîte 7—10 ml de 2 ori pe zi.

Scanned with OKEN Scanner

Modul de acțiune a uretanului nu este complet elucidat.

Moeschlin și alți autori au arătat că uretanul împiedică proliferarea leucozică a țesutului hematopoetic, prin paralizarea regenerării leucocitelor. După unii autori, acțiunea uretanului se exercită asupra mitozei prin inhibarea fermenților necesari diviziunii celulare.

În prezent uretanul este mai puțin întrebuințat.

Mileranul (1,4—dimetilsulfonoxibutan), introdus în terapie mai recent, este indicat mai ales în leucoza mieloidă cronică, în care a dat pînă acum rezultatele cele mai bune datorită și toxicității sale mai reduse. Se administrează în doză de 2—6 mg pe zi, cantitate care nu trebuie depășită chiar cînd efectul, recunoscut prin scăderea leucocitelor periferice, apare după 10—14 zile. În doze mai mari poate da leziuni medulare care au ca urmare îndeosebi o trombopenie.

Derivații din colchicină au dat unele rezultate promițătoare. Dintre aceștia, mai activă este substanța F a colchicinei, numită și demecolcin (dezacetilmetilcolcina). Colchicina, ca și substanțele derivate din ea, este un toxic net al mitozei, ea inhibînd diviziunea celulară în metafază.

Toriul X se întrebuințează în injecții intramusculare săptămînale. Doza este între 200 și 400 micrograme, de obicei 300 micrograme. Se începe cu doza de 200 micrograme și se fac pînă la 4—6 injecții. Rezultatele sînt bune numai dacă preparatul este proaspăt.

Fosforul radioactiv (P^{32}, fosfat de sodiu transformat în corp radioactiv) are o eficacitate asemănătoare radioterapiei; se administrează pe cale bucală. Are avantajul că nu provoacă accidentele radioterapiei.

Benzenul, întrebuințat prima dată de Korany, în 1912, se prescrie pe cale bucală în doze de 50—60 de picături pe zi, timp de 15 zile. Modul de întrebuințare se reglează după toleranța bolnavilor. Actualmente se întrebuințează din ce în ce mai puțin, avînd în vedere posibilitatea accidentelor de agranulocitoză și a leziunilor hepato-renale.

Arsenicul, recomandat de Naegeli, se preferă ca adjuvant în pauzele dintre curele de radioterapie. Se întrebuințează licoarea Fowler; se începe cu doza de 3 picături de 3 ori pe zi și se crește cu o picătură zilnic, pînă la 15 picături pe zi. Cura se face o lună și jumătate: 5 zile se ia arsenic, 5 zile se face pauză.

Cacodilatul de sodiu se întrebuințează în injecții (0,10—0,20 g).

În cazuri de anemii se recomandă sulfat feros (Fertonin 0,90—1,20 g pe zi), preparate de ficat și vitamina C.

Derivații iperitici (azotiperita) au dat rezultate satisfăcătoare la unii bolnavi cu leucoză cronică. Doza zilnică este de o zecime de miligram pe kilocorp (fragmentată în două injecții la 12 ore). Tehnica injecției cere un dispozitiv special. Se face o perfuzie de soluție cloruro-sodică izotonică în vână cu ajutorul unui tub de cauciuc. În timpul perfuziei, prin tubul de cauciuc se introduce azotiperita. Cura este de 25—30 mg. A doua oară se poate repeta după 6—8 săptămîni. Accidentele sînt fără gravitate: fiori, tahicardie, vărsături, leucopenie (2 000—4 000 leucocite pe mm^3), care durează 1—3 săptămîni, și se ameliorează în 2—3 săptămîni. Agranulocitoza este excepțională.

Trietilenmelamina (TEM) este o substanță cu acțiune farmacodinamică asemănătoare cu a azotiperitei. Posedînd o afinitate deosebită pentru sistemul limfatic, ea este utilizată îndeosebi în tratamentul limfadenozei cronice și al limfogranulomatozei Hodgkin. Dozele trebuie individualizate și nu trebuie să depășească 5—10 mg pe zi; substanța se administrează *per os*. S-au propus și doze mai mici, nu mai mult de 2,5 mg pe zi sau chiar de 2—3 ori pe săptămînă. În doze mai mari substanța este toxică și poate provoca chiar aplazii medulare care însă, ca și cele produse de azotiperită, sînt de obicei reversibile.

Cloraminofenul (clorambucil sau „C. B. 1 348"), derivat aromatic al iperitei (acid p-dicloro-etilaminofenilbutiric) este hidrosolbil, prezintă o mai mare specificitate pentru

Scanned with OKEN Scanner

țesutul limfoid și este mai bine tolerat. Doza zilnică este de 0,1—0,2 mg pe kilocorp și se administrează 3—6 săptămîni, sau mai mult.

Utilizat mai mult în limfadenoza cronică, el provoacă mai puține tulburări (grețuri, vărsături, depresiuni medulare) decît azotiperita și TEM.

Embihina. În Uniunea Sovietică s-a preconizat tratamentul cu embihină în leucozele cronice (Larionov și colaboratorii).

Se întrebuințează 3—7 mg în soluție cloruro-sodică izotonică, în injecții intravenoase la fiecare 2 zile. Cînd se normalizează numărul leucocitelor injecția se face de două ori pe săptămînă, apoi o dată pe săptămînă. Într-o serie se fac 100 mg în 15 injecții.

În mieloza cronică rezultatele imediate sînt bune. După cîteva injecții, simptomele clinice se ameliorează, splina se micșorează de volum și devine mai moale. Numărul total al leucocitelor scade la unii bolnavi după primele injecții, la alții ceva mai tîrziu, pentru a reveni la normal. Numărul formelor nemature din sînge scade și el. Numărul eritrocitelor și procentul de hemoglobină se ridică.

Tratamentul se menține cu doze mici.

Deși rezultatele imediate sînt excelente, totuși nu se cunosc rezultate prea îndepărtate pe un număr mai mare de bolnavi.

În limfadenozele cronice rezultatele sînt de asemenea mulțumitoare, caracterizîndu-se prin micșorarea ganglionilor limfatici și prin scăderea numărului de limfocite aproape de cifra normală.

Duamina (cloretilamina) are efect leucopenic, fără a influența seria eritrocitară. Se întrebuințează 10 mg substanță dizolvată în 10 cm soluție cloruro-sodică izotonică în injecții intravenoase, zilnic sau la 2 zile.

Se fac 5—10 injecții. Dezavantajul duaminei este toxicitatea preparatului. Bolnavii pot prezenta febră, vărsături și colaps. Uneori s-a observat o scădere bruscă a numărului de leucocite, pînă la agranulocitoză.

Dietilstilbestrolul, în afară de bunele rezultate din boala Rustițki-Kahler, a fost întrebuințat în leucoza mieloidă cronică.

Acțiunea medicamentului nu se exercită prin leucoliză, deoarece în cursul tratamentului nu cresc proteinele sîngelui.

Transfuzia cu masă eritrocitară. Unii autori au preconizat transfuzia de masă eritrocitară, cu rezultate tot așa de bune ca și după radioterapie. Desigur că metoda de tratament este fiziologică, poate fi aplicată acolo unde nu există instalații de roentgen. Nu se cunosc rezultatele îndepărtate ale acestui tratament.

Serul leucolitic s-a întrebuințat, încă din 1924, cu rezultate satisfăcătoare, în cazurile în care bolnavii nu mai răspundeau așa de prompt la radioterapie (Tudoranu). Serul leucolitic se pregătește ca și serul hemolitic, însă cu propriile leucocite ale bolnavului sau ale altor bolnavi.

Făcînd bilanțul tratamentelor indicate, observațiile de pînă acum au arătat că prelungirea vieții bolnavilor de leucoză cronică se obține prin întrebuințarea rațională a mijloacelor terapeutice.

Criteriul unui tratament trebuie să constea, nu în efectul leucopenic rapid, ci într-o scădere lentă a numărului de leucocite, cu o tendință de normalizare a formulei leucocitare, și mai ales în ameliorarea seriei eritrocitare și a stării generale a bolnavilor.

În timpul tratamentului cu substanțe citostatice se va face controlul hematologic cît mai frecvent, dacă este posibil la fiecare 2 zile, pentru a depista la timp efectele nocive ale tratamentului, în caz că ele apar.

Scanned with OKEN Scanner

LEUCOZELE ACUTE

În procesul patologic al leucozelor acute nu este vorba numai de o stimulare a țesutului hematopoetic și de redeșteptarea rezervelor profunde mezenchimale extramedulare, ca în leucozele cronice, ci este vorba mai ales de o atipie celulară care caracterizează procesele tumorale. Mai toți hematologii sînt de acord că există 2 forme distincte de leucoză acută, atît din punct de vedere hematologic, cît și histologic, și anume: leucoză mieloblastică acută și leucoză limfoidă acută.

Leucoza mieloblastică acută se caracterizează hematologic prin atipie celulară mieloblastică, iar histologic, printr-o metaplazie cu hiperplazie a elementelor pulpei splenice și o atrofie a foliculilor limfatici.

În leucoza limfocitară acută este vorba de o reacție limfocitară, iar histologic, de o hiperplazie a țesutului limfoid din foliculii ganglionilor, splinei și a măduvei oaselor și de o atrofie a elementelor din pulpa splenică.

Unii autori descriu, în cadrul leucozelor acute, eritromieloza și reticulo-endotelio-zele acute.

MIELOLEUCOZA ACUTĂ

Simptome. Examenul clinic pune în evidență o serie de semne de stare septică gravă. Aproape în toate cazurile boala are un debut brusc, în plină sănătate. Rareori boala se poate prezenta prin semne premonitoare: indispoziție generală, oboseală, stare subfebrilă etc. Bolnavii se prezintă în general cu febră ridicată 39-40°, fiori, o stare de slăbiciune generală, dureri în oase și articulații, cefalee, greutate în respirație, anorexie și o stare de anemie profundă. Uneori debutul bolii se produce după o extracție dentară.

Simptomele cele mai alarmante la o mare parte a bolnavilor sînt de ordin hemoragic: epistaxis, gingivoragii interminabile, purpură, hematemeză, melenă, hematurie, precum și pleurezii hemoragice, ascită hemoragică, pericardită hemoragică etc. Uneori lichidul cefalorahidian este hemoragic. Sindromul hemoragic este consecutiv de obicei plachetopeniei și endotelitei hemoragice.

La o parte din bolnavi debutul bolii se manifestă prin stomatită, cu ulcerații necrotice ale mucoaselor. Inițial, bolnavii prezintă dureri la nivelul gingiilor, care apar tumefiate, de culoare violacee și acoperite de un depozit cafeniu, murdar, rău mirositor. Ulterior se produc ulcerații, care merg pînă la necroza gingiilor, cu căderea dinților, ceea ce face ca bolnavii să fie examinați adesea mai întîi de stomatologi și apoi de internîști.

Limba și mucoasa bucală sînt în întregime acoperite de depozite murdare, de culoare brună și cu un miros fetid. Amigdalele sînt inflamate și necrozate. Uneori se găsesc ulcerații necrotice ale vălului palatului, ale buzelor și ale nasului. Alteori necroza ia aspect de noma. Procesele necrotice întinse au caracter de malignitate, cu miros fetid, seamănă cu necrozele din agranulocitoză și recunosc drept cauză lipsa granulocitelor neutrofile.

Într-o perioadă mai înaintată, aspectul exterior al bolnavilor este foarte caracteristic. Bolnavii au paliditate cadaverică, o deformare a obrajilor, din cauza proceselor septice din gură, o deformare a gîtului, datorită prinderii ganglionilor corespunzători, iar din gură se scurge o secreție brună, murdară, rău mirositoare.

Anemia este progresivă. Splina și ficatul sînt mărite în stadiul terminal, dar nu ating niciodată dimensiunile din forma cronică. Pulsul este tahicardic, deseori se aud la inimă sufluri anemice.

Sînt posibile complicații septice, ca pneumonii, endocardite sau pericardite. Priapismul este cu mult mai rar decît în mieloza cronică.

Scanned with OKEN Scanner

Alterarea măduvei oaselor se traduce uneori prin dureri la presiunea sternului și a coastelor.

Deși examenul sucului gastric și examenul materiilor fecale dă rezultate normale, totuși tulburările digestive sînt prezente. Metabolismul bazal este crescut.

Perioada terminală a leucozei acute se caracterizează printr-o creștere a temperaturii și printr-o accentuare a simptomelor bolii. Ganglionii cervicali se hipertrofiază, ficatul și splina se măresc. Hemograma poate arăta o leucopenie marcată, cu predominanță de mieloblaști atipici. Din cauza sindromului hemoragic se produc hemoragii la nivelul vaselor coronare.

Examenul hematologic are o importanță considerabilă pentru diagnostic.

Numărul leucocitelor în mielozele acute este mai mic decît în mieloza cronică. Există variații ale numărului de leucocite, nu numai de la un bolnav la altul, dar chiar la același bolnav, fără nici un tratament. După Alekseev, cauzele variației numerice sînt legate, pe de o parte, de procesul tumoral, iar pe de altă parte, de procesul de leucoliză masivă.

Elementul caracteristic este reprezentat de prezența celulelor atipice, totuși, aproape fiecare caz are particularitățile sale din punct de vedere al structurii nucleului, al incluziilor din protoplasmă, al relațiilor dintre nucleu și protoplasmă, al mărimii celulelor, al neregularității cromozomilor etc.

Mieloblaștii sînt elementele cele mai frecvente din mielozele acute și se caracterizează printr-o protoplasmă ușor bazofilă, agranulată, și printr-un nucleu care prezintă un desen cromatic fin și cu mai mulți nucleoli (mai mult de 2-3). Pentru siguranța denumirii de mieloblaști este bine să se caute pe lamă prezența promielocitelor.

Din punct de vedere funcțional și morfologic, mieloblaștii din mieloză se deosebesc de cei din măduva normală. Ei au o putere de fagocitoză scăzută (Coste, Atahanov). De asemenea, le lipsesc proprietățile fermentative caracteristice mieloblaștilor normali.

Se pot găsi mitoze și corpi Auer: aceștia au aspectul unor bastonașe în citoplasma mieloblaștilor (uneori în mielocite sau monocite); dau reacția pentru peroxidaze pozitivă și de asemenea reacții pozitive pentru proteine. Este posibil că iau naștere prin coalescența granulațiilor din protoplasma celulelor tinere leucemice.

Din punct de vedere morfologic, se deosebesc o serie de categorii de mieloblaști atipici. În cele mai frecvente cazuri de mieloză acută se găsesc micromieloblaști și paramieloblaști (Tudoranu).

Micromieloblaștii sînt uneori greu de recunoscut. Pentru acest motiv, în trecut, multe cazuri de mieloză acută au fost etichetate drept leucoză limfatică.

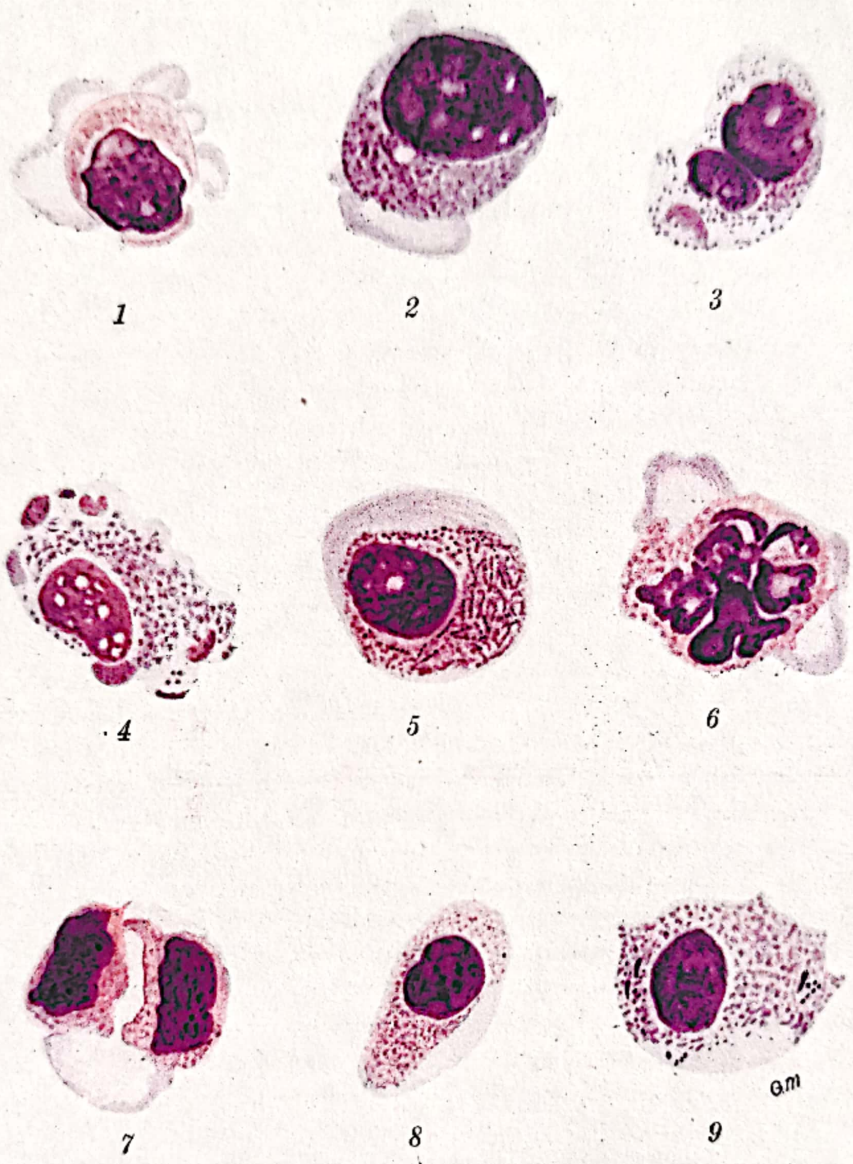
Pentru recunoașterea unui micromieloblast trebuie să se examineze cu atenție nucleul, care are structura unei rețele dense și nu este dispus în bulgări compacți, ca în limfocite. În afară de aceasta, nucleul nu are aspectul reniform, ci întortochiat, răsfrînt, răsucit în mai multe planuri (convolut). La precizarea diagnosticului de mieloblaști atipici ajută găsirea de mieloblaști tipici și mai ales găsirea de promielocite.

Reacția oxidazelor este de obicei negativă (Alekseev).

Paramieloblaștii sînt mieloblaști atipici cu nuclei polimorfi, monocitoizi. După Rohr, în cadrul paramieloblaștilor intră și micromieloblaștii. Kassirski, care admite, ca și Naegeli, evoluția monociților, nu numai din celulele tisulare, ci și din elementele măduvei oaselor, consideră paramieloblaștii drept monoblaști.

În cadrul paramieloblaștilor ar intra și celulele Rieder, cu nucleul polilobular și cu protoplasma bazofilă, lipsită de granulații. Celulele Rieder se găsesc în unele cazuri de mieloză acută într-un procent mai mare sau mai mic.

În unele cazuri mieloblaștii prezintă în protoplasmă corpusculii Auer, ca niște bastonașe azurofile. Unele celule, cu aspect monocitoid, prezintă plaje azurofile. Tudoranu



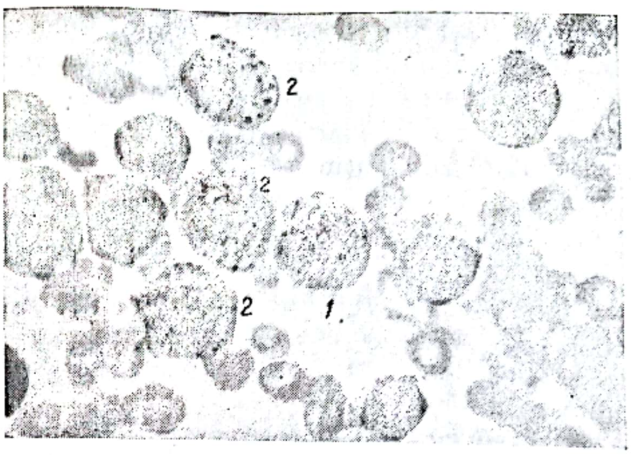
Leucoză acută (celule nediferențiate).

1, *2* — plajă azurofilă perinucleară; *3*, *4* — plaje azurofile sub formă de incluzi în citoplasmă; *5* — plajă azurofilă cu formațiuni filamentoase; *6* — mitoză cu plajă azurofilă; *7* — celulă în diviziune cu plajă perinucleară păstrînd contact intim cu materia cromatică; *8* — celulă cu plajă cu granulații pronunțate; *9* — celulă cu granulații azurofile și cu cîteva formațiuni în bastonașe (caz Gh. Tudoranu).

Scanned with OKEN Scanner

a găsit 15 cazuri de leucoză acută cu plaje azurofile, aşezate, fie în jurul nucleului (fig. 66 B: 1, 2, 5, 6 şi 7), fie juxtanuclear (fig. 59: 3 şi 4). Proporţia lor în sînge a fost de la 5 la 65%.

Promielocitele atipice. În unele cazuri de mieloleucoză acută se observă o predominanţă de *promielocite atipice*, avînd un nucleu de formă neregulată. La acelaşi bolnav se pot observa etape cu predominanţă de promielocite atipice şi etape cu mieloblaşti sau cu leucoblaşti.



1 — paramieloblost cu un corp Auer;
2 — paramieloblaşti de tip promielocitar.
Fig. 67 — Mieloleucoza acută. Sînge periferic.

Leucoblaştii sînt celule patologice, care în mod normal nu participă la hematopoeză. Sînt o formă de trecere între mieloblaşti şi mielocite. Leucoblaştii au protoplasma bazofilă, cu granulaţii azurofile, ca şi promielocitele, dar au nucleul cu o structură mielocitară mai grosolană.

Mieloblaştii mai pot prezenta şi alte atipii celulare. Celulele pot avea conturul neregulat, polimorf. Unele dintre ele sînt foarte fragile, astfel încît pe frotiu rămîne numai nucleul.

O altă caracteristică a sîngelui în mielozele acute este *hiatul leucemic* (Naegeli), caracterizat prin lipsa formelor de trecere dintre mieloblaşti şi leucocitele adulte, adică lipsa mielocitelor şi a metamielocitelor. Este foarte probabil că lipsa formelor de trecere se datoreşte incapacităţii mieloblaştilor atipici de a genera forme de trecere.

Prezenţa de forme mature ar putea fi explicată prin existenţa în sînge de celule adulte vechi sau de mici insule normale din măduva oaselor, capabile de a da din timp în timp celule adulte, pînă ce şi aceste insule sînt năpădite de celulele tumorale. Există cazuri de leucoze acute în cursul cărora se găsesc în sînge, şi mai cu seamă în măduva oaselor, celule imature, extrem de primitive, greu de identificat; din această cauză, formele respective de boală mai sînt desemnate şi cu numele de leucemii cu celule „blastice". Aceste leucoze mai poartă numele de leucemii cu celule hemoblastice, hemocitoblastice, limfoidocitice, embrionare sau nediferenţiate.

Anemia este foarte accentuată. Numărul de hematii poate scădea sub un milion în stadiul terminal. Măduva face toate eforturile de regenerare, traduse prin prezenţa de reticulocite, hematii policromatofile şi eritroblaşti de toate felurile. Hemoglobina este scăzută şi valoarea globulară este subunitară.

Numărul trombocitelor este, de regulă, scăzut. Trombopenia şi fragilitatea endoteliilor capilare este responsabilă de diateza hemoragică.

Datele punctiei sternale sînt de mare valoare diagnostică, mai ales în formele aleucemice şi în diagnosticul diferenţial cu agranulocitoza.

Astfel, există forme aleucemice cu numărul leucocitelor normal sau cu leucopenie şi cu o formulă leucocitară fără elemente embrionare. În aceste cazuri, mielograma arată o predominanţă de mieloblaşti cu atipii celulare. În cazurile clinice cu sindrom agranulocitar, puncţia sternală poate arăta o reacţie tumorală a măduvei, cu celule atipice, cînd este vorba de mieloză acută, sau o măduvă desertică cu rare celule reticulare, cînd este vorba de agranulocitoză.

Mielograma arată în cea mai mare parte mieloblaşti atipici cu numeroase mitoze atipice şi asimetrice. În unele cazuri se găsesc, pe lîngă mieloblaşti atipici, şi forme de

trecere, mielocite şi metamielocite. Atunci cînd în sînge se găsesc, cu predominanţă, mieloblaşti, unii autori cred că aceştia provin din focarele extramedulare.

Anatomia patologică. *Măduva oaselor* este hiperplaziată şi uneori este formată aproape exclusiv din mieloblaşti atipici. Alteori se găsesc şi granulocite. Eritroblaştii şi toată seria eritrocitară sînt puţin reprezentaţi. De asemenea, megacariocitele sînt foarte reduse la număr.

Splina este mărită de volum, moale, de obicei fără aderenţe şi fără infarcte. Pe secţiune se observă o transformare mieloidă cu corpusculii Malpighi invadaţi de metaplazii mieloide.

Ficatul este uşor hipertrofiat. În spaţiile Kiernan se găsesc infiltraţii mieloide, care pătrund şi între celulele hepatice.

Ganglionii prezintă, microscopic, o metaplazie mieloidă a pulpei ganglionare şi o diseminare în sinusuri.

Forme clinice. Alekseev descrie 4 forme clinice, după predominanţa diferitelor semne:

Forma polisimptomatică (tipică), care a fost descrisă la examenul clinic.

Forma hemoragică în care predomină hemoragiile, pe fondul unei sănătăţi aparente.

Forma ulcero-necrotică, în care pe primul plan sînt ulceraţiile necrotice, descrise la examenul clinic. Ea poate fi confundată cu agranulocitoza. Examenul hematologic şi al măduvei sternale permite diagnosticul diferenţial.

Forma anemică este deseori luată drept anemie pernicioasă, dar insuccesul hepatoterapiei face să se îndepărteze diagnosticul de anemie pernicioasă. Forma anemică de obicei are evoluţie subacută şi prezintă leucopenie. Examenul hematologic arată predominanţa de mieloblaşti atipici. În măduva oaselor se găsesc de asemenea, celule atipice.

Din punct de vedere hematologic, formele cele mai frecvente sînt cele cu micromieloblaşti şi cu paramieloblaşti.

În forma cu micromieloblaşti, aceştia pot atinge peste 90% din celulele sîngelui şi ale măduvei.

În forma cu paramieloblaşti, majoritatea mieloblaştilor au un aspect monocitoid; o parte dintre paramieloblaşti au plaje azurofile.

Există de asemenea forme cu predominanţa de mieloblaşti mari, apropiaţi de mieloblaştii normali din măduvă, şi forme cu predominanţa promielocitelor atipice sau a leucoblaştilor, precum şi leucoze acute cu bazofile.

LIMFOLEUCOZA ACUTĂ

Limfoleucoza acută este o boală foarte rară. Este foarte probabil că o serie din cazurile raportate în literatura medicală din trecut aparţineau mieloleucozei acute. Greşeala se datoreşte confuziei dintre mieloblastul mic atipic şi limfocit.

Simptome. Ca şi în mieloza acută, bolnavii prezintă febră ridicată, procese ulcero-necrotice, hemoragii şi anemie profundă. Febra este întovărăşită de fiori, de dureri de cap şi de artralgii. Procesele ulcero-necrotice din gură sînt dintre cele mai grave. La început, bolnavii consultă specialişti de nas, gît şi urechi sau stomatologi şi numai insuccesul tratamentului de specialitate face ca bolnavii să fie trimişi în serviciile de medicină internă.

Examenul hematologic. Numărul leucocitelor în limfoleucoza acută este foarte variabil: în medie 60 000—70 000 pe mm³. Totuşi, s-au citat cazuri cu 500 000 pe mm³ şi alte cazuri cu 10 000 pe mm³. Formula leucocitară arată o limfocitoză de 99%. În limfoleucoza acută se găsesc prolimfocite şi limfoblaşti mai mulţi decît în formele cronice. Limfoblaştii se deosebesc de mieloblaşti prin structura cromatinei, mai puţin fină decît a mieloblaştilor şi cu un număr mai mic de nucleoli (1—2). Citoplasma are un aspect mai clar în jurul nucleului. Reacţia oxidazelor este negativă.

Scanned with OKEN Scanner

Forme clinice. Se descriu:

— Forme cu predominanţa sindromului hemoragic, fără interesarea ganglionilor.
— Forme cu predominanţa proceselor ulcero-necrotice în cavitatea bucală.
— Forme anemice febrile, cu o evoluţie subacută, rare.
— Forme cu sindrom tip Mikulicz, mai rare decît în leucozele cronice.

La copii, mai cu seamă în primii 5—6 ani de viaţă, leucemiile acute sînt mai frecvente decît la adolescenţi şi se caracteritează printr-o anemie intensă; ele pot fi aleucemice în 50% din cazuri.

Bolnavii mor din cauza evoluţiei bolii, din cauza hemoragiilor care nu se mai pot opri, sau din cauza complicaţiilor (bronhopneumonii, pneumonii etc.).

S-au descris leucemii acute la nou-născuţi (leucemii „congenitale"). Nu însă în toate aceste cazuri debutul intrauterin al bolii poate fi dovedit.

ERITROMIELOZA ACUTĂ (Di Guglielmo)

Este o boală încadrată printre leucozele acute, caracterizată, pe de o parte, prin tulburări ale leucopoezei, iar pe de altă parte, prin tulburări ale eritropoezei. Este o formă excepţional de rară şi este considerată ca o abatere de la procesul tumoral leucemic, care evoluează în direcţia mieloblastică. În eritromieloză procesul evoluează în 2 direcţii, eritroblastică şi mieloblastică.

Simptomele sînt aceleaşi ca în mieloza acută.

Examenul hematologic arată o anemie severă. Examenul calitativ arată un mare număr de eritroblaşti (macroblaşti, eritroblaşti bazofili şi ortocromatici).

Din seria albă se găsesc celule atipice monocitoide, micromieloblaşti, promielocite tipice şi atipice.

În medulogramă se găsesc foarte mulţi eritroblaşti: 150 000—250 000 pe mm³. În seria albă se observă o metaplazie mieloleucoblastică.

LEUCOZA MONOCITARĂ HISTIOGENĂ

Leucoza monocitară este o entitate acceptată de majoritatea hematologilor, caracterizată prin prezenţa de mononucleare în sînge şi printr-o proliferare a ţesutului reticulo-histiocitar în organele hematopoetice.

Prima observaţie clinică a fost publicată în 1913, de A. Schilling, Torgan şi Reschad.

Simptome. Începutul este cel mai deseori acut sau subacut. Bolnavii prezintă astenie, adinamie şi anorexie. Mai toţi bolnavii au sindrome hemoragice sau procese ulcero-necrotice, ca şi bolnavii cu mieloză acută. Anemia este totdeauna accentuată. În general bolnavii prezintă un aspect de boală infecţioasă, cu febră şi stare generală proastă. Unii bolnavi au leucemide cutanate sau dermatoze maculo-papuloase.

Splina poate fi sau nu mărită de volum, ganglionii sînt măriţi aproape totdeauna, ficatul de asemenea poate fi uşor mărit.

În general, formele cele mai frecvente sînt cele acute şi se găsesc între 30 şi 50 de ani. Boala se poate totuşi întîlni şi la copii.

Evoluţia cazurilor acute are loc în cîteva săptămîni sau luni. În cazurile subacute, întretăiate de puseuri acute, evoluţia poate dura de la cîteva luni la cîţiva ani.

Examenul hematologic. Numărul leucocitelor variază între 30 000 şi 40 000 pe mm³ şi chiar mai mult.

Sînt şi forme aleucemice cu 600 de leucocite pe mm³. La cei mai mulţi bolnavi, în sînge se găsesc în chip predominant mononucleare (50—90%) şi cîţiva monoblaşti. La începutul

bolii celulele au aspectul de mononucleare tipice. În faza terminală, aspectul celulelor, în unele cazuri, este mai greu de deosebit de paramieloblaşti. Reacţia oxidazelor este negativă sau slab pozitivă. Examenul eritrocitelor arată o anemie accentuată cu anizocitoză, poikilocitoză şi policromatofilie. Uneori se găsesc normoblaşti. Trombocitele sînt, de regulă, scăzute şi explică manifestările hemoragice.

Anatomia patologică. În splină se găseşte o poliferare a tramei reticulare şi o hiperplazie a endoteliilor sinuzale.

În ficat celulele Kupffer prezintă nucleul polilobulat şi gigant. Unele celule Kupffer pot migra în sîngele periferic. Ganglionii limfatici prezintă o hiperplazie a celulelor reticulare. Uneori structura normală este complet transformată. În toate organele se găseşte o participare intensă a ţesutului reticular, o hiperplazie difuză sau în focar a celulelor monocitoide. În jurul capilarelor se poate observa o reacţie a celulelor histiocitare, iar în interiorul lor o reacţie a celulelor endoteliale.

În unele cazuri se găsesc noduli reticulo-histiocitari în inimă şi plămîni (Lupu, Brauner).

Diagnostic diferenţial. Sînt cazuri de leucomieloză acută la care, iniţial, în sîngele periferic se găsesc monocite şi monoblaşti, iar în măduva oaselor se găsesc mieloblaşti şi mai ales paramieloblaşti. Într-o fază mai înaintată, alături de monocite şi monoblaşti încep să apară paramieloblaşti. În aceste cazuri este vorba de o leucomieloză acută cu paramieloblaşti tip Naegeli. Diagnosticul diferenţial se face cu mononucleoza infecţioasă. Evoluţia benignă, reacţia Paul Bunnell şi examenul calitativ al celulelor permit diagnosticul de mononucleoză infecţioasă.

Cînd procesul este aleucemic, diagnosticul se poate face cu agranulocitoza. Puncţia sternală ajută, în acest caz, la precizarea diagnosticului.

LEUCOZELE PLASMOCITARE

Majoritatea hematologilor consideră leucozele plasmocitare ca boli de sistem, ale căror forme anatomo-clinice sînt: mielomul solitar, mielomul multiplu (Rustiţki-Kahler), mielomatoza difuză cu infiltraţii ale altor organe afară de ţesutul osos.

Leucozele plasmocitare sînt extrem de rare: circa 50 de cazuri în toată literatura.

Bolnavii au splina, ficatul şi ganglionii uşor măriţi, anemie şi slăbiciune generală. Ei prezintă disproteinemie cu creşterea γ-globulinelor.

Leucograma arată o predominanţă a plasmocitelor. Uneori însă, deşi în formula leucocitară se găseşte un număr redus de plasmocite, totuşi necropsia arată infiltraţii plasmocitare în mai toate organele. Numărul leucocitelor poate depăşi 400 000 pe mm³.

În ficat, în unele zone, infiltrarea cu plasmocite este aşa de mare, încît aproape nu se mai văd celulele hepatice. În măduva oaselor predomină plasmocitele. Ţesutul osos, din punct de vedere radiologic, este normal.

LEUCOZA CU PROLIFERĂRI TUMORALE (cloromul sau cloroleucemia)

Este un sindrom morbid caracterizat prin apariţia de tumori localizate la nivelul periostului şi ligamentelor, în special la oasele craniului şi sinusurilor paranazele, la orbite, coloana vertebrală, coaste şi sacru. Paralel există modificări în măduva oaselor. În raport cu sediul tumorilor pot să apară: exoftalmie cu diplopie, mergînd pînă la amauroză, simptome de compresiune, dureri şi paralizii prin interesarea nervilor cranieni sau a altor trunchiuri nervoase etc. Manifestările clinice generale şi evoluţia bolii sînt asemănătoare leucemiei acute. Leucocitoza poate lipsi. Celulele anormale din sînge în cele mai multe

Scanned with OKEN Scanner

cazuri sînt mieloblaşti. S-au descris şi cazuri de cloroame monocitare. Tumorile au o coloraţie verde, evidentă uneori la examenul superficial, şi care, după unii autori, ar fi dată de porfirină.

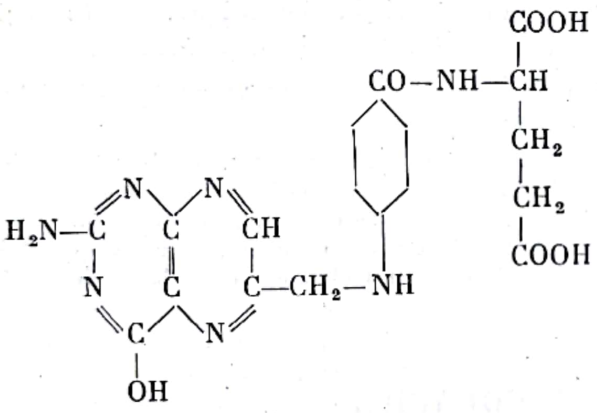
TRATAMENTUL LEUCOZELOR ACUTE

În leucozele acute tratamentele nu vindecă boala, ele pot numai ajuta la prelungirea vieţii bolnavului pentru un timp mai mult sau mai puţin limitat. Repausul la pat, alimentaţia corespunzătoare stării generale a bolnavului, igiena riguroasă a cavităţii bucale, prevenirea infecţiilor sau tratarea acestora etc. sînt măsuri terapeutice generale.

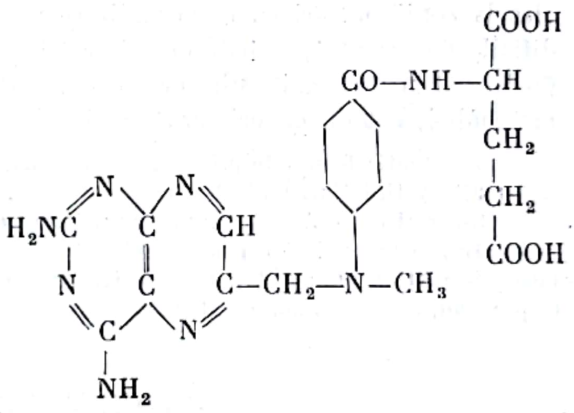
În tratamentul leucozelor acute se poate recurge la următoarele posibilităţi terapeutice: antagoniştii unor metaboliţi nucleari, hormonii, exsanguinotransfuzia şi transfuziile de sînge.

1. *Antagoniştii unor metaboliţi* nucleari sînt reprezentaţi de antagoniştii acidului folic, ai purinelor şi ai glutaminei, metaboliţi indispensabili în formarea nucleului leucocitelor. Aceşti antagonişti au o structură chimică asemănătoare cu metaboliţii respectivi şi, introduşi în organism se substituie acestora, rezultînd compuşi inactivi care nu mai permit formarea şi creşterea nucleilor leucocitari.

Antifolicii sînt reprezentaţi de aminopterină şi ametopterină.



Acidul folic (pteroilglutamic)

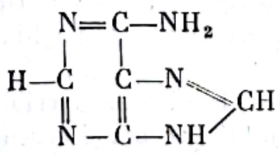


Ametopterina (acid 4-amino-N-metilpteroilglutamic)

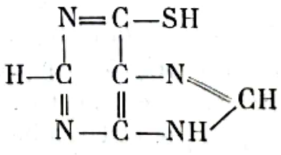
Doza de aminopterină pe zi este de 1 mg la copii şi 2 mg la adulţi. După circa 10 zile doza se reduce la jumătate continuîndu-se administrarea în raport cu formula sanguină. Ametopterina (metotrexat), care este cel mai eficace dintre antifolici, datorită toxicităţii sale mai reduse, se administrează în doză iniţială de 5 mg pe zi pînă la remisiunea hematologică, reducîndu-se apoi doza în raport cu formula sanguină. Ulterior se face un tratament de întreţinere cu 1—3 mg pe săptămînă.

Antifolicele pot provoca diverse efecte toxice: ulceraţii ale mucoaselor, azoospermie, hipoplazii medulare, care sînt tratate cu acid folic sau acid folinic.

Antipurinele sînt reprezentate de 6-mercaptopurina, 6-cloropurina şi tioguanina. Aceste substanţe se substituie unor baze purinice (adenina, guanina) sau pirimidinice care intră în constituţia acizilor nucleici, tulburînd astfel sinteza nucleoproteinelor.



Adenina (6-aminopurina)



6-mercaptopurina

Mai des utilizate sînt 6-mercaptopurina (purinetol) şi 6-cloropurina, care se administrează în doze de 2,5 mg/kilocorp pe zi, pe gură (la adult deci, 150—200 mg pe zi). Primele efecte nu apar decît după 1—6 săptămîni. În general, dacă după 3 săptămîni nu s-a produs nici un succes, doza poate fi dublată trecător. Şi antipurinele pot provoca efecte toxice: anorexie, vărsături, leucopenii şi trombocitopenii pînă la aplazii medulare.

Antiglutaminele, reprezentate de azaserină şi 6-diazo-5-oxo-norleucină (DON), au dat unele rezultate în leucemiile de la animal, dar nu sînt utilizate la om, fie din cauza toxicităţii lor, fie din cauza activităţii lor relative.

Tratamentul hormonal cu ACTH şi Δ-cortizon dă remisiuni temporare mai ales în leucozele acute la copii (în 50% din cazuri) şi în leucozele acute limfatice. ACTH este preferat mai mult pe cale intravenoasă, 20—50 mg în soluţie glucozată, 5% în perfuzie. Δ-cortizonul se administrează în doze de 20—50 mg şi mai mult pe zi, pe gură. Un tratament de şoc cu cortizon a fost propus de J. Bernard, cu doze de 1 000 mg de 2 ori pe săptămînă, sau 3 000 mg ca doză unică, uneori cu efect surprinzător, îndeosebi la bolnavi cu sîngerări grave. Tratamentul hormonal este de altfel indicat în toate cazurile de sindrome hemoragice asociate cu leucozele acute.

Exsanguinotransfuzia a dat unele rezultate (remisiuni de 1—6 luni), mai ales la copii, uneori cu o normalizare trecătoare a măduvei şi a sîngelui periferic. Fiind şi dificilă de executat, metoda nu a intrat în practica curentă. În schimb, perfuziile de sînge (200—300 ml) de mai multe ori pe săptămînă, la care se poate asocia şi un tratament cu metaboliţi, pot da uneori rezultate bune.

Antibioticele se administrează totdeauna, crescînd dozele de la caz la caz, asociind la nevoie mai multe antibiotice, mai ales în cursul manifestărilor infecţioase, buco-faringiene şi altele.

S-a mai preconizat în tratamentul leucemiei acute: proginon (20 mg zilnic) şi stilbestrol.

În general, prin terapeutica actuală aplicată în leucemia acută se obţine o prelungire a duratei medii de viaţă a bolnavului, care variază însă de la caz la caz, nu toate formele de leucemie acută răspunzînd, în aceeaşi măsură, la tratament.

SINDROMELE HEMORAGICE

Interpretarea tulburărilor hemoragice este deseori dificilă, fiindcă hemostaza constituie unul dintre cele mai complexe procese, cu mecanisme în parte încă necunoscute, cu toate progresele, destul de importante, făcute în ultimul timp.

Chiar în oprirea celei mai simple hemoragii, factorii care intervin sînt multiplii. Schematic, în mecanismul de hemostază există 3 faze:

faza 1, capilară,
faza a 2-a, trombocitară şi
faza a 3-a, plasmatică.

Prima fază a hemostazei este o fază vasculară sau capilară, denumită uneori parietală. Ea este caracterizată printr-o vasoconstricţie activă, reflexă, care se produce în urma traumatismului şi atingerii interoceptorilor vasculo-capilari.

Această primă fază poate fi explorată direct, fotografic, şi chiar filmată cu anumite tehnici, prin capilaroscopie la microscop, prin examinarea matricei unghiale, sau cu tehnici mai noi, cu examinare prin transparenţă.

Aceste tehnici arată că, în urma traumatismului, la nivelul arteriolelor şi capilarelor se produce vasoconstricţie, atît la nivelul traumatismului, precum şi deasupra şi dedesubtul lui. Intensitatea constricţiei, cît şi întinderea sa, sînt în raport, pe de o parte, cu sensibili-

Scanned with OKEN Scanner

tatea interoceptorilor şi, pe de altă parte, cu bogăţia în fibre musculare. S-a demonstrat că această primă fază de vasoconstricţie poate fi inhibată de către paralizanţii direcţi ai fibrei musculare.

Fenomenele de vasoconstricţie interesează, atît arteriolele, cît şi venulele şi capilarele.

Această vasoconstricţie asigură, prin intensitatea şi durata ei, condiţiile dinamice indispensabile pentru formarea cheagului.

În stare patologică, cînd există tulburări, fie ale interoceptorilor, fie distonii neurovegetative, fie tulburări organice sau funcţionale, primitive sau secundare ale peretelui capilarelor, prima fază de vasoconstricţie este tulburată şi nu se mai pot realiza condiţiile locale necesare formării cheagului şi producerii hemostazei.

Există, aşadar, posibilitatea apariţiei tulburărilor hemoragice prin această alterare a primei faze, zisă vasculară sau parietală, a hemostazei. În această categorie intră în special tulburările hemoragice de origine capilară prin mecanism alergic, precum şi tulburările hemoragice de origine capilară, ca în boala Rendu-Osler şi celelalte atingeri capilare de origine constituţională sau căpătată. În aceste cazuri, nu există tulburări ale coagulării, sau tulburări trombocitare, ci este strict interesată doar prima fază a hemostazei.

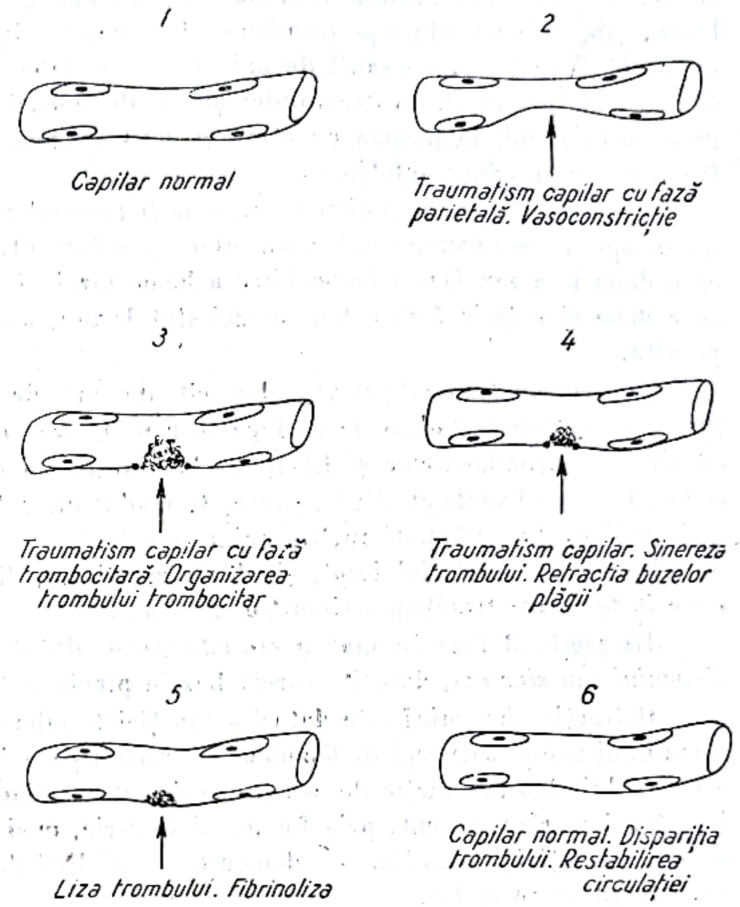


Fig. 68 — Schema etapelor hemostazei.

A doua fază a hemostazei este de origine trombocitară. La nivelul endoteliului vascular, alterat, care îşi pierde calităţile normale, celulele endoteliale fiind degenerate şi uneori pe cale de descuamare, trombocitele se aglutinează şi formează trombul alb sau dopul trombocitar, care astupă plaga vasculară.

Trombocitele aglutinate tind apoi să se lizeze. Ele prezintă o estompare a conturului hialomerului, care se dezintegrează în mediul plasmatic ambiant, în granule descrise de Fonio. Acestea conţin vezicule care reprezintă suportul factorilor trombocitari care intervin apoi în coagularea plasmatică. Aspectul citologic de adezivitate al trombocitelor de peretele capilarului, la nivelul endoteliului alterat, precum şi aglutinarea trombocitară au fost studiate de Fonio la ultramicroscop, iar în ultimul timp de Bessis, la microscopul electronic. Adezivitatea şi aglutinarea par să se producă prin intermediul prelungirilor pseudopodice ale trombocitelor, care nu sînt, cum s-a văzut la microscopul electronic, decît prelungiri ale hialomerului.

Faza a treia este o fază plasmatică. Se ştie că trombocitele sînt incapabile de aglutinare, dacă sînt separate de mediul lor plasmatic. Ele sînt de asemenea incapabile de aglutinare

dacă se evită factorii tisulari, sau dacă plasma este făcută incoagulabilă prin heparină. Este deci probabil că aglutinarea trombocitară este legată de procesul de coagulare şi că există un factor care apare în timpul coagulării, fragilizează trombocitele şi le opsonizează, aglutinarea trombocitară nefiind un simplu fenomen electrostatic, de adezivitate. După Apitz, substanţa opsonizantă ar fi fibrina, existînd un precursor coloidal al fibrinei, profibrina, care prin adsorbţie pe trombocite le asigură aglutinarea. Pentru Quick, dimpotrivă, factorul plasmatic responsabil de aglutinarea trombocitelor este trombina, pentru că s-a demonstrat că factorii antitrombinici, şi mai ales heparina, inhibă aglutinarea şi pentru că, pe de altă parte, în plasma citratată şi defibrinogenată, imediat ce se introduc urme de trombină, se produce aglutinarea.

S-a demonstrat că, indiferent care ar fi factorul plasmatic responsabil de aglutinarea sau de opsonizarea trombocitelor, coagularea sau faza a treia este necesar să fi început, pentru ca a doua fază sau faza trombocitară a hemostazei să se producă. Aşadar, se poate spune că a doua şi a treia fază a hemostazei sînt legate, nedisociabile şi se condiţionează una pe alta.

Aşadar, un traumatism vascular cît de mic declanşează hemostaza, pe de o parte prin vasoconstricţie, şi pe de altă parte prin lezarea endoteliului, care favorizează astfel adezivitatea trombocitelor şi liberează în plasmă un constituent protoplasmatic, care se comportă ca o tromboplastină şi care, la rîndul ei, activează o cantitate de protrombină şi trombină. În acelaşi timp, trombina sensibilizează trombocitele care, la rîndul lor, se aglutinează pe endoteliul lezat, şi, dezintegrîndu-se, eliberează tromboplastinogenaza, care duce la formarea tromboplastinei trombocitare.

La aceste 3 faze se mai poate adăuga o altă fază a hemostazei, care este *retracţia cheagului* sau *sinereza*, datorită căreia buzele plăgii sînt apropiate şi plaga obturată.

Retracţia cheagului este datorită funcţiei trombocitare. Ea este condiţionată de prezenţa unui număr suficient de trombocite normale şi nealterate. Gradul şi viteza de retracţie a cheagului sînt în funcţie de cantitatea de retractozim, enzimă elaborată de trombocitele intacte. S-a arătat recent, prin fotografii în serie, modalitatea de acţiune a trombocitelor asupra retracţiei cheagului. S-a demonstrat astfel că dacă plasma nu conţine trombocite, nu se produce retracţia.

Cînd la plasma care nu conţine trombocite se adaugă o emulsie de trombocite în soluţie cloruro-sodică izotonică, se produce o retracţie pronunţată. De asemenea, s-a arătat că adăugarea de extracte trombocitare nu produce retracţie, care apare numai cînd se adaugă trombocite intacte.

La examenul ultramicroscopic s-a putut vedea cum trombocitele aderă la filamentele de fibrină prin prelungirile lor dendritice. Ele orientează filamentele prin aceste prelungiri şi fac cheagul elastic, iar datorită pseudopodelor, îl fac retractil. Gradul şi viteza de retracţie sînt în funcţie de numărul de trombocite intacte. Tot cu ajutorul ultramicroscopiei s-a arătat recent că imediat ce prelungirile trombocitare stabilesc contactul cu reţeaua de fibrină, ele dirijează organizarea reţelei.

În sfîrşit, în ultima fază, după ce hemostaza a fost realizată, organismul se debarasează de cheagul de fibrină prin *fibrinoliză* şi vasul sau capilarul se repermeabilizează. Fibrinoliza, care duce la topirea cheagului, se face datorită unui ferment proteolitic care se găseşte în plasmă sub formă inactivă, profibrinolizina, şi care este transformat în formă activă sau fibrinolizină, de către fibrinolizokinaze.

O tulburare hemoragică sau un sindrom hemoragic poate să se producă, prin atingerea unuia sau mai multora din aceste mecanisme, sau datorită unui deficit în retractilitatea cheagului sau, în sfîrşit, datorită unui exces de fibrinoliză.

Scanned with OKEN Scanner

CLASIFICAREA SINDROMELOR HEMORAGICE

Dacă în procesul simplu de hemostază intervin factori multipli, în apariţia unei hemoragii intervin factori cu mult mai numeroşi şi mecanismele patogenice sînt cu mult mai complexe.

Cea mai bună clasificare a sindromelor hemoragice nu poate fi clinică, ci numai patogenică.

Clasificarea patogenică a sindromelor hemoragice se reduce, în linii mari la existenţa a 4 mari categorii de sindrome, care pot fi uneori izolate, alteori asociate:

— sindrome hemoragice prin tulburări trombocitare cantitative sau calitative;

— sindrome hemoragice prin alterarea funcţională sau morfologică a peretelui capilar;

— sindrome hemoragice prin tulburarea procesului de coagulare, interesînd una sau mai multe faze ale acestuia, şi

— sindrome hemoragice mixte, la care participă mecanisme duble sau triple (de origine trombocitară, de origine capilară, sau tulburări de coagulare).

I. TROMBOPENIILE

Trombopeniile pot să apară schematic prin 2 mecanisme: fie prin distrugere (hipertrombocitoliză) la nivelul splinei sau în altă parte a ţesutului reticulo-histiocitar, fie prin tulburări de regenerare medulară. Se poate face următoarea clasificare patogenică:

A. Sindrome hemoragice prin hipertrombocitoliză splenică (sindrom Werlhof).

B. Sindrome hemoragice prin tulburare de regenerare trombocitară medulară, care la rîndul lor pot fi:

— de origine nervoasă
— de origine endocrină
— de origine nutritivă
— de origine constituţională
— de origine metaplazică
— de origine trombocitemică
— de origine mielotoxică — factori fizici
— factori chimici
— factori alergici
— factori imunologici.

A. SINDROME HEMORAGICE PRIN HIPERTROMBOCITOLIZĂ SPLENICĂ

BOALA WERLHOF

Această afecţiune este un sindrom hemoragic datorit unei trombopenii care se produce în urma unei hipertrombocitolize intrasplenice.

Simptome. Boala se caracterizează prin *apariţia de hemoragii* deseori chiar din copilărie, dar care sînt mai puţin precoce decît hemoragiile hemofilice. De cele mai multe ori, primele manifestări hemoragice apar în jurul vîrstei de 5 — 7 ani. Ele sînt caracterizate prin apariţia, după traumatisme minime, de echimoze cutanate.

Aspectul hemoragiilor cutanate a fost descris sub numele de piele de leopard. Uneori, între plăcile echimotice se găsesc şi peteşii. Concomitent cu hemoragiile cutanate există hemoragii ale mucoaselor. Acestea sînt deseori grave; cele mai frecvente sînt cele nazale, gingivale, uterine şi vezicale. Gingivoragiile se disting de hemoragiile avitaminozice prin faptul că gingia rămîne indemnă.

Mai rar apar hematurii şi hemoptizii. La femei şi fete meno- şi metroragiile sînt frecvente, apar în special la pubertate şi pot fi abundente. Uneori, ele constituie singura manifestare a sindromului hemoragic.

În afara existenţei acestor manifestări hemoragice, examenul clinic este de cele mai multe ori negativ. Uneori ficatul, şi mai ales splina sînt mărite de volum. Din cauza anemiei, bolnavii prezintă deseori tulburări cardiace (palpitaţii, tahicardie, dispnee şi sufluri anemice).

Examenul hematologic. Afecţiunea este caracterizată prin *trombopenie*, putînd merge pînă la completa dispariţie a trombocitelor din sîngele periferic. Numărul trombocitelor ajunge deseori pînă la 15 000, 7 000 sau chiar 2 000 elemente pe mm^3. Fenomenele hemoragice apar în general cînd trombocitele scad sub 50 000 elemente pe mm^3. În afară de modificarea cantitativă, se notează alterări morfologice calitative; apar forme gigante (megatrombocite), trombocite de dimensiuni inegale (anizocitoză) şi cu o coloraţie anormală (hialomerul devine mult mai bazofil, iar granulaţiile care alcătuiesc cromomerul, mai azurofile). Uneori pot să apară în sîngele periferic rare megacariocite sau fragmente de megacariocite. Alterările cantitative şi calitative trombocitare nu sînt permanente, ci variază în raport cu episoadele evolutive. Numărul de trombocite scade înainte şi în timpul perioadelor hemoragice, pentru a reveni spre normal în perioadele de acalmie.

A doua caracteristică importantă a afecţiunii este *prelungirea timpului de sîngerare*, care poate să depăşească o oră şi mai mult. S-a arătat că timpul de sîngerare poate fi diferit, dacă sîngele este recoltat din diferite părţi ale corpului. În acelaşi timp, şi în raport cu creşterea timpului de sîngerare, retractilitatea cheagului este prelungită; uneori cheagul se retractă, dar se redizolvă ulterior în ser.

Timpul de coagulare este în general normal. Testele de fragilitate capilară sînt de cele mai multe ori pozitive (semnul stazei, semnul ciocanului, semnul ventuzei simple sau manometrice, semnul înţepăturii etc.). Această *fragilitate capilară* este secundară şi este în legătură cu rolul trombocitelor în menţinerea troficităţii peretelui capilar (factorul trombocitar: vasotonina).

Gradul de anemie este în raport cu intensitatea hemoragiilor.

Bilirubinemia, calcemia, fibrinogenul, precum şi timpul de protrombină sînt normale.

Mielograma este de cele mai multe ori caracteristică. În majoritatea cercetărilor recente este notată creşterea numărului de megacariocite în măduva hematogenă; acestea prezintă modificări morfologice calitative, existînd, pe lîngă megacariocite normale, megacarioblaşti, promegacariocite de dimensiuni variate, precum şi aspecte anormale ale nucleilor şi protoplasmei (granulaţii azurofile, vacuole etc.).

Heilmeyer găseşte o creştere netă a proporţiei de megacariocite care prezintă modificări morfologice, în special tulburări în maturarea protoplasmei.

El găseşte următoarea formulă:

promegacariocite	1,9% (normal 0,8%)
megacariocite fără trombocitopoeză	82 % (normal 58 %)
megacariocite cu trombocitopoeză	3,1% (normal 26,2%)
nuclei liberi megacariocitari	13 % (normal 15 %)

Rohr găseşte o creştere importantă a megacariocitelor, pînă la 10—12 pe un cîmp, cu aceleaşi modificări morfologice.

Acelaşi tip de alterări medulare sînt notate de Markoff, Kienle, Henning, Dameshek şi Schulten.

Apariţia de megacarioblaşi şi megacariocite tinere coincide de obicei cu fazele de trombocitoliză. De cele mai multe ori, numărul de trombocite este mai mare în măduva oaselor decît în sîngele periferic.

Diagnosticul pozitiv se face pe baza datelor clinice şi hematologice.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu toate celelalte sindrome hemoragice şi în special cu tulburările hemoragice datorite trombopeniei de origine splenică, produsă prin hipersecreţie de hormon inhibitor şi nu prin trombocitoliză. Punerea în evidenţă a hormonului inhibitor în urină prin metode biologice ajută la precizarea acestui diagnostic diferenţial.

Formele clinice ale acestui sindrom hemoragic pot fi clasificate după diferite criterii. După gravitatea lor, ele pot fi uşoare sau fruste, medii sau grave. Cele mai frecvente sînt formele uşoare, caracterizate prin apariţia de echimoze sau de gingivoragii, sau prin existenţa de menstruaţii abundente şi prelungite. Aceste forme au fost denumite de Weil „mica hemogenie".

S-au descris, de asemenea, aşa-zisele forme localizate, caracterizate prin apariţia de hemoragii totdeauna la acelaşi nivel, existînd forme bucale, forme nazale, digestive, sau renale.

Etiologia. Boala are predilecţie pentru sexul feminin; debutul manifestărilor se produce în copilărie, în special între 5 şi 7 ani. De multe ori factorul constituţional ereditar poate fi pus în evidenţă şi, totodată, se poate demonstra caracterul familial al afecţiunii, întîlnindu-se la mai mulţi membri din aceeaşi familie.

Patogenia. Boala Werlhof, care la început includea toate sindromele hemoragice — indiferent de mecanismul patogenic, pentru că acest mecanism nu era cunoscut — are astăzi o sferă din ce în ce mai redusă, cu cît se cunosc mai bine factorii etio-patogenici în cauză.

În stadiul actual, se poate păstra termenul de sindrom Werlhof pentru tulburările hemoragice datorite unei trombopenii, în urma unei hipertrombocitolize, potrivit concepţiei lui Kaznelson. Celelalte sindrome hemoragice datorite trombopeniei, cu mecanism patogenic precis: imunologic (prin autoanticorpi), toxic, infecţios, nutritiv-carenţial, sau prin hipersplenism inhibitor, eventual prin hiperfoliculinism, trebuie disociate şi considerate ca entităţi de sine stătătoare.

Se ştie că, cel dintîi, Kaznelson a susţinut că trombopenia este datorită unei hipertrombocitolize intrasplenice. El a găsit pe secţiunile histologice ale splinei, în prima sa splenectomie, sinusurile şi pulpa splenică complet pline de trombocite. În observaţii ulterioare, Frank, Beneke şi Coni au găsit aceeaşi bogăţie de trombocite în pulpa şi sinusurile splenice.

Prin urmare, în sindromul Werlhof este vorba de tulburări hemoragice datorite unei trombopenii prin hipertrombocitoliză intrasplenică. Afecţiunea ar fi aşadar similară anemiei hemolitice constituţionale de tip Chauffard, cu hiperhemoliză intrasplenică, mecanismul patogenic fiind identic, atît eritrocitoliza, cît şi trombocitoliza făcîndu-se în splină, contrar leucocitolizei, care se face mai ales intrapulmonar.

Contrar acestei concepţii, alţi cercetători au susţinut că mecanismul patogenic al trombopeniei n-ar fi datorit hipertrombocitolizei, ci alterării trombocitopoezei, cu atingerea şi inhibarea maturării megacariocitelor, datorită splinei şi hipersecreţiei de hormon splenic inhibitor.

Fără îndoială sindromul produs prin acest din urmă mecanism este bine cunoscut şi este relativ frecvent. El este studiat într-un capitol următor. Argumente importante pledează împotriva acestei ipoteze în cazul bolii Werlhof. De cele mai multe ori, în cazurile de hipersplenism cu hipersecreţie de hormon inhibitor acţiunea acestui factor se exercită nu numai asupra seriei trombocitare, ci şi asupra seriei granulocitare şi, eventual, eritrocitare, contrar bolii Werlhof, unde de obicei formula leucocitară este normală. De asemenea, mielograma din sindromul de hipersplenism nu arată o hiperplazie megacariocitară atît de

Scanned with OKEN Scanner

accentuată ca în boala Werlhof, fiind vorba numai de o ridicare a pragului şi de scăderea trombocitodiabazei.

Anatomia patologică. La nivelul hemoragiilor, atît cutanate, cît şi viscerale, nu se găseşte nici o leziune a peretelui capilarelor, sau a ţesutului pericapilar.

Examenul măduvei oaselor arată o creştere, de cele mai multe ori considerabilă, a megacariocitelor, precum şi devierea megacariogramei spre stînga, către formele tinere, cu prezenţa unei proporţii importante de megacarioblaşti.

Splina este de cele mai multe ori uşor mărită de volum.

Cazurile în care s-a observat hiperplazia şi mai ales hipertrofia celulelor reticulo-histiocitare splenice nu corespund bolii Werlhof, ci stărilor de hipersplenism cu hipersecreţia hormonului inhibitor, secretat tocmai de aceste celule.

Evoluţia bolii Werlhof este prin definiţie cronică, fiind marcată de perioade de acalmie şi de perioade evolutive. Acestea sînt în general neregulate, fiind foarte asemănătoare cu episoadele care se observă în cursul evoluţiei anemiei hemolitice constituţionale.

Perioadele evolutive apar deseori fără fenomene prodromale, prin hemoragii cutanate sau epistaxis. Ele se întovărăşesc de stare febrilă, sau alte manifestări generale. În general, hemoragiile se răresc sau încetează după una sau mai multe săptămîni, pentru ca, după un timp mai mult sau mai puţin îndelungat, să apară un nou puseu. În general, cu vîrsta, perioadele evolutive tind să se atenueze, iar erupţiile purpurice şi echimozele devin progresiv mai rare şi mai uşoare.

De obicei accidentele sînt mai frecvente şi mai grave la femei. Ele apar mai ales în timpul pubertăţii, întovărăşesc menstruaţia iar uneori, în cursul menopauzei, apar stări acute.

Complicaţiile bolii Werlhof sînt în funcţie de intensitatea hemoragiilor (anemie hipocromă) şi de localizarea hemoragiilor. Ele sînt cu atît mai grave, cu cît hemoragiile se produc la nivelul organelor senzoriale, în special al retinei, sau la nivelul meningelor şi sistemului nervos central. S-au descris de asemenea hemoragii în corpul vitros, care dacă se repetă, duc la cecitate.

Hemoragiile meningiene şi cerebrale pot să fie reduse şi reversibile sau, dimpotrivă, foarte grave, mergînd pînă la exitus.

Prognosticul bolii Werlhof este diferit, după forma clinică pe care o prezintă bolnavul. Prognosticul trebuie să fie totdeauna rezervat, dat fiind că evoluţia, relativ uşoară la un moment dat, poate să prezinte ulterior exacerbări.

Capacitatea de muncă a acestor bolnavi este totdeauna diminuată, mai ales dacă este vorba de bolnavi de sex feminin.

Tratamentul bolii Werlhof este medical sau chirurgical. Tratamentul clasic este mai ales simptomatic şi mai puţin patogenic; el consta din tratament dietetic, medicamentos şi fizioterapic. Rezultatele cele mai favorabile se obţin acum prin corticoterapie ca tratament unic sau de pregătire pentru splenectomie.

Regimul alimentar în boala Werlhof trebuie ca, pe de o parte, să aducă factorii nutritivi necesari trombocitopoezei normale şi în special acid folic; pe de altă parte, el trebuie să ducă la echilibrarea tulburărilor digestive şi, în acelaşi timp, la echilibrarea tulburărilor metabolice existente. Totodată, regimul alimentar trebuie să aducă factorii necesari corectării stării anemice şi restabilirii sau menţinerii unei stări generale bune. Tot prin regim alimentar trebuie controlate şi echilibrate eventualele tulburări hemoragice concomitente, care ţin de alterarea peretelui capilarelor sau de alterarea procesului de coagulare.

Scanned with OKEN Scanner

În chimioterapia bolii Werlhof au fost propuse, în decursul anilor, numeroase tratamente. Trebuie spus că cele mai multe dau rezultate nule, sau foarte reduse. Astfel, s-a preconizat calciterapia cu clorură de calciu sau gluconat de calciu, sau injecții de peptonă. S-a preconizat, de asemenea administrarea de vitamine, vitamina C și P în special, sau vitamina E. Pe lîngă acestea, au fost preconizate numeroase substanțe și extrase tisulare cu acțiune hemostatică, ca manetolul (extras din măduva spinării), coagulenul (extract de trombocite), sau tromboplastina pulmonară, ca hemosistanul.

S-au preconizat de asemenea și preparate de adrenalină, mai ales de către școala vieneză (Klima).

Nici tratamentele biologice, ca extractele de trombocite preparate după metoda Fonio, nu au dat decît rezultate tranzitorii și de mică importanță. Ele nu reprezintă, în definitiv, decît tratamente simptomatice și cu acțiune redusă.

Se știe, pe de altă parte, că atît transfuziile, cît și perfuziile sînt greu suportate de bolnavi, deseori apărînd accidente și fenomene de intoleranță. Ele nu sînt indicate decît ca tratament simptomatic pentru anemiile posthemoragice. Unii autori preferă hemoterapia intramusculară sau subcutanată, în doze de 2—10 ml zilnic sau la 2 zile, cu sînge izogrup. Acțiunea acestei hemoterapii, a cărei eficacitate este susținută mai ales de J. Bernard, este tot simptomatică și fără nici o acțiune asupra mecanismului patogenic al bolii Werlhof.

Rezultate relativ mai favorabile se obțineau cu fizioterapie și în special cu radioterapie splenică. Eficacitatea acestui tratament prin aplicații de mai multe ședințe a cîte 30—50 r pe splină se explică prin obținerea inhibiției hipertrombocitolizei splenice, urmată de creșterea numărului de trombocite și ameliorarea tulburărilor hemoragice. Din nefericire, aceste rezultate erau inconstante și tranzitorii. S-a preconizat de asemenea radioterapia excitantă asupra epifizelor oaselor lungi sau asupra oaselor plate, pentru a provoca creșterea numărului de trombocite. Rezultatele erau nule sau inconstante.

Rezultate mai bune se pot obține în boala Werlhof cu tratamentul chirurgical, care reprezenta terapeutica patogenică de elecție. Prima splenectomie a fost executată de către Kaznelson, în 1916, la un bolnav cu splenomegalie, purpură cronică și trombopenie. În statistica mai veche a lui Anschutz era vorba de 89 de cazuri de trombopenie cronică tratate cu splenectomie, mortalitatea atingînd 9%. La început mortalitatea era mare; statisticile mai recente arată o mortalitate mult mai redusă.

Rezultatele tardive ale splenectomiei sînt destul de bune. Wintrobe dă 50% rezultate favorabile la bolnavi urmăriți 15 ani. Statistici recente (Mallarmé, Soulier) dau rezultate favorabile pînă la 80 % în cazurile cronice la adulți.

Rezultatele cele mai bune se obțin acum, fără îndoială, cu hormonoterapie prin administrare de corticotrofină, cortizon sau delta-cortizon.

Corticotrofina se administrează, fie intramuscular, fie în perfuzie începînd cu 100 mg zilnic și modificînd doza după rezultatele obținute.

Cortizonul se administra la început în doze relativ mari, de 300 mg zilnic. Dat fiind accidentele produse, această doză a fost scăzută pînă la 100 mg zilnic.

Hidrocortizonul s-a administrat apoi în doze variind între 100 și 150 mg zilnic.

Actualmente, indicația optimă o are delta-cortizonul. Administrarea se face după gravitatea tulburărilor, în doze uneori mari, de 100 mg, dar de cele mai multe ori sub 50 mg. Deseori, cantități relativ mici, de 30 sau 20 mg zilnic, sînt suficiente pentru a face să dispară sau să se amelioreze tulburările clinice și hematologice.

Sub influența corticoterapiei bine dirijate, hemoragiile dispar, numărul de trombocite crește, timpul de sîngerare scade și rezistența capilarelor se ameliorează.

Acest tratament poate da uneori rezultate satisfăcătoare, dar ele pot fi tranzitorii și constituie atunci tratamentul de elecție pentru splenectomie.

Scanned with OKEN Scanner

B. SINDROME HEMORAGICE PRIN TULBURĂRI DE REGENERARE TROMBOCITARĂ MEDULARĂ

1. SINDROME HEMORAGICE TROMBOPENICE DE ORIGINE NERVOASĂ

Se ştie că numărul de trombocite este sub dependenţa sistemului nervos, atît a scoarţei cerebrale, cît şi a sistemului nervos vegetativ (centrii diencefalici, sistemul simpatic şi parasimpatic periferic).

Cercetări recente au demonstrat că există un ciclu nictemeral al trombocitelor, care prezintă un număr maxim între orele 12 şi 15 şi un număr minim între orele 21 şi 24. Această variaţie nictemerală este în raport cu simpaticotonia diurnă şi cu vagotonia nocturnă şi explică, în parte, de ce unele tulburări hemoragice de origine trombopenică se manifestă sau se exagerează mai ales noaptea, în raport cu vagotonia nocturnă.

S-a observat apariţia de hemoragii prin trombopenie şi exagerarea lor după traume psihice, sau şocuri emoţionale.

2. SINDROME HEMORAGICE TROMBOPENICE DE ORIGINE ENDOCRINĂ

Sindromele hemoragice prin trombopenie de origine endocrină sînt în primul rînd datorite stării hiperfuncţionale a splinei.

Istoric. Este cunoscut de multă vreme faptul că bolnavii cu splenomegalie prezintă, pe de o parte, anemie, pe de altă parte, leucopenie cu granulopenie, precum şi trombopenie cu tulburări hemoragice.

Pentru prima dată a fost interpretată acţiunea splinei în producerea acestor modificări hematologice din sîngele periferic, de către Abrami şi Frumuşan, în 1937.

În 1938, C. Troland şi F. Lee au arătat că în splina bolnavilor cu purpură trombopenică se găseşte un principiu care reduce numărul trombocitelor din sîngele circulant.

Simptome. Bolnavii cu trombopenie de origine splenomegalică prin hipersplenism, sau cu trombopenie asociată cu leucopenie şi anemie, ca în pancitopenia splenomegalică, prezintă, pe de o parte, o simptomatologie în legătură cu tulburările sanguine şi, pe de altă parte, o simptomatologie generală mai mult sau mai puţin caracteristică.

În general, aceşti bolnavi au o stare generală alterată, cu pierdere în greutate şi cu stare de astenie marcată. Ei prezintă o paloare uşor cenuşie a tegumentelor şi mucoaselor, piele uscată, lipsită de secreţie sudorală şi sebacee, sînt mai mult sau mai puţin depilaţi şi au părul friabil şi uscat. De asemenea, aceşti bolnavi prezintă tulburări dispeptice: apetit diminuat şi variabil, anorexie în special pentru grăsimi şi mîncăruri grase, balonări postprandiale cu stare de flatulenţă, de cele mai multe ori fecale de consistenţă moale şi decolorate.

Tensiunea arterială este cel mai adesea scăzută, iar pulsul bradicardic. De multe ori, femeile prezintă în perioadele incipiente hipermenoree, în cele tardive, amenoree, iar bărbaţii impotenţă sexuală.

Cînd fenomenele apar înainte de pubertate, băieţii şi fetele prezintă toate caracterele de infantilism, iar dacă apar la adulţi, de multe ori apar semne de infantilism secundar.

În afară de aceste manifestări secundare, bolnavii prezintă tulburări hemoragice, mai mult sau mai puţin accentuate, uneori latente, alteori intense, cu perioade de exacerbare în raport cu eforturile fizice, cu tulburările digestive şi eventual cu infecţiile intercurente. Hemoragiile se produc la nivelul pielii sub formă de echimoze şi mai ales de peteşii; în special la nivelul membrelor, în urma traumatismelor, pot să apară echimoze întinse.

Scanned with OKEN Scanner

Hemoragiile se produc de asemenea la nivelul mucoaselor, în special sub formă de gingivoragii sau epistaxis sau, mai rar, sub formă de hemoragii digestive.

Foarte deseori, la femei apar meno - şi metroragii şi uneori accidente hemoragice grave în cursul sarcinii, sau al naşterii.

Hemoragiile la nivelul seroaselor sînt mai rare. Ele se observă cel mai des la nivelul seroasei conjunctivale, dar se produc şi la nivelul seroasei meningiene, precum şi al celorlalte seroase. Mai rar se produc hemoragii la nivelul viscerelor şi dintre acestea cele mai frecvente sînt cele renale şi pulmonare.

Examenul hematologic. În aceste cazuri de splenomegalie, există totdeauna un grad diferit de trombopenie în sîngele periferic (variind între 20 000 şi 30 000 de elemente pe mm^3 şi uneori şi mai puţin). Deseori şi morfologia trombocitară este atinsă. În acelaşi timp, aglutinograma este modificată.

În prima fază acţiunea hormonului inhibitor splenic se exercită asupra funcţiei trombocitodiabazice a măduvei, ridicînd pragul medular şi inhibînd trecerea trombocitelor în sîngele periferic, trombocitopoeza fiind neatinsă sau chiar exagerată. În fazele următoare, acţiunea se exercită şi asupra trombocitopoezei şi trombocitomaturării, găsindu-se în aceste stadii mai tardive un număr scăzut de trombocite şi în sîngele medular, precum şi o scădere a numărului de megacariocite. În acelaşi timp se găseşte şi o modificare a megacariogramei, care arată o deviere către dreapta, cu megacarioblaşti puţini, dar cu forme adulte netrombocitopoetice.

Timpul de sîngerare este prelungit, depăşind 10—20—30 de minute, iar retracţia cheagului este anormală; începe tardiv şi cheagul se retractă puţin, rămîne spongios şi eventual se redizolvă în ser. Indicele de retracţie după metoda Izarn este totdeauna foarte scăzut.

De cele mai multe ori, în aceste cazuri, apar şi semne de oarecare fragilitate capilară, datorită *absenţei acţiunii capilaro-trofice* a trombocitelor, acţiune care este datorită unui factor trombocitar, numit *serotonină* sau *vasotonină*.

Celelalte teste, ca timpul de coagulare, timpul de protrombină sînt în general normale.

Trebuie notat că bolnavii prezintă deseori o scădere cantitativă şi calitativă a secreţiei gastrice cu hipoaciditate, hipoclorhidrie sau chiar anaclorhidrie.

Diagnosticul diferenţial al acestui sindrom hemoragic trebuie făcut cu toate trombopatiile cantitative şi calitative şi, în primul rînd, cu toate trombopeniile.

Formele clinice ale acestui sindrom hemoragic trombopenic, de origine splenică, sînt în raport, pe de o parte, cu evoluţia, boala putînd să fie de dată relativ recentă sau cronică, cu gravitatea tulburărilor hemoragice, sau cu gradul de trombopenie.

Formele clinice pot să fie de asemenea în raport cu localizarea accidentelor hemoragice şi cu cele 2 tipuri evolutive, forme relativ incipiente şi reversibile, cînd este atinsă numai trombocitodiabaza şi forme deseori ireversibile, cînd este atinsă trombocitopoeza şi cînd splenectomia nu mai poate da rezultate favorabile.

Etiologia. Această formă de sindrom hemoragic se întîlneşte cu o frecvenţă aproape egală, la ambele sexe, deseori la toate vîrstele. Etiologia splenomegaliei şi hipersplenismului, în marea majoritate a cazurilor, este malarică, dar poate fi şi luetică sau tuberculoasă.

Patogenia acestei trombopenii cu sindrom hemoragic caracteristic este în legătură cu starea de hipersplenism sau de hipersecreţie a hormonului splenic, denumit de Troland şi Lee, trombocitopen. Acest hormon inhibitor splenic, care atinge în primul rînd funcţia de trombocitodiabază, ridicînd pragul medular în trecerea trombocitelor, este elaborat probabil de celulele endoteliale ale sinusurilor splenice, denumite splenocite. Acest hormon splenic, în organismul normal este inactivat de ficat. Numai cînd hiperelaborarea sa este exagerată, sau cînd există tulburări hepatice care tulbură inactivarea, el

trece în circulaţia generală, acţionează la distanţă şi este eliminat în urină unde poate fi pus în evidenţă prin inoculări la animale, care duc la inhibiţia trombocitopoezei.

Splenectomia — sau inhibiţia funcţională a hipersplenismului prin radioterapie splenică în doze inhibitoare, prin injecţii de adrenalină, cu acţiune antagonistă asupra hormonului splenic sau splenineі sau mai ales prin corticoterapie (corticotrofină, cortizon, delta-cortizon) — duce la ameliorarea sau dispariţia acestor tulburări de hipersplenism.

Anatomia patologică a acestui sindrom este banală în ceea ce priveşte tulburările hemoragice, dar este importantă în privinţa modificărilor medulare şi splenice. *Atingerea medulară* prezintă grade diferite, în raport cu intensitatea hipersplenismului şi cu durata afecţiunii, corespunzînd modificărilor notate la studiul mielogramei.

Atingerea splenică este, atît macroscopică, cît şi microscopică.

Hipertrofia splenică poate fi foarte diferită, existînd tulburări de hipersplenism cu trombopenie hemoragică cu spline puţin mărite de volum, controlate operator. Alteori splina este mult sau enorm mărită de volum, atingînd cîteva kilograme. Macroscopic, splina este de cele mai multe ori regulată, fără cicatrice de infarct şi fără perisplenită accentuată. Consistenţa sa este diferită, de cele mai multe ori moale, în hipertrofiile reduse şi chiar în cele mari. Microscopic, se găseşte de cele mai multe ori o hiperplazie accentuată a splenocitelor. De asemenea, sinusurile sînt dilatate şi pline cu sînge. Uneori, hiperplazia celulelor endoteliale este aşa de mare, că dă secţiunilor un aspect aproape glandular. În aceste tipuri de hipersplenism nu se întîlnesc aspecte fagocitare, nici în ceea ce priveşte trombocitele, nici eritrocitele aşa cum se întîlnesc în hipersplenismul trombocitolitic sau hemolitic.

Evoluţia acestei forme de trombopenie este obişnuit cronică, cuprinzînd mai mulţi ani, cu puseuri acute trombopenice şi hemoragice. Uneori însă, accidentele hemoragice sînt mult mai grave, necesitînd efectuarea de transfuzii. Evoluţia poate să fie uneori acută, deosebit de gravă, cînd, cu toate transfuziile repetate la intervale scurte, nu poate fi împiedicat sfîrşitul letal. Uneori, evoluţia poate fi influenţată în sens favorabil prin tratamentul medical, corticoterapic sau chirurgical.

Complicaţiile cele mai importante şi frecvente ale acestei trombopenii sînt în legătură cu gravitatea hemoragiilor, care pot să ducă pînă la o anemie foarte gravă, şi în raport cu localizarea acestor hemoragii.

Prognosticul acestui sindrom este relativ rezervat. Chiar dacă accidentele acute se vindecă, prognosticul îndepărtat trebuie să fie foarte prudent, el fiind în raport cu episoadele evolutive, cu localizarea şi gravitatea hemoragiilor.

Capacitatea de muncă a acestor bolnavi este diminuată, pe de o parte, din cauza anemiei şi, pe de altă parte, din cauza tulburărilor hemoragice.

Tratamentul acestor bolnavi trebuie să fie în primul rînd medical şi numai cînd acest tratament este ineficace, chirurgical. Tratamentul medical trebuie să fie atît igieno-dietetic, cît şi fizioterapic şi medicamentos. Alimentaţia bolnavilor prezentînd acest sindrom trebuie să aibă în vedere tulburările dispeptice de origine gastrică, hepatică şi intestinală (hiposecreţie gastrică cu hipoaciditate). Alimentaţia va fi bogată în vitamine din grupul B (B_1, B_2, B_{12}), cît şi din grupul C. Ea va fi, de asemenea, bogată în proteine de bună calitate, în factori lipotropi şi săracă în grăsimi. Alimentele trebuie să fie astfel preparate, ca să nu favorizeze apariţia de tulburări dispeptice, intestinale sau hepatice.

La acest tratament se pot adăuga cantităţile necesare de vitamină C, P şi E, pentru combaterea fragilităţii capilarelor, precum şi extracte hepatice sau vitamine eritropoetice (vitamina B_{12} şi acid folic); în acelaşi timp se administrează substitutive ale enzimelor digestive, care sînt diminuate sau absente (acid clorhidric, pepsină, secretină pancreatică şi fermenţi pancreato-intestinali).

Scanned with OKEN Scanner

Concomitent, se poate face tratament cu adrenalină, dată fiind acțiunea acesteia asupra hormonului splenic inhibitor.

Cînd tratamentele menționate sînt lipsite de eficacitate, sau nu au decît o eficacitate redusă și efemeră, se poate adăuga tratamentul cu agenți fizici. Rezultatele cele mai bune se obțineau cu radioterapie splenică în doze mici sau medii, 20 — 50 r pe ședință, durata acestui tratament fiind în raport cu rezultatele obținute. Uneori rezultatele sînt favorabile, de durată relativ lungă și sînt datorite inhibării hiperfuncției splenice.

Dacă toate aceste tratamente sînt lipsite de eficacitate, se recurge la tratamentul chirurgical, ligatura arterei splenice și mai ales la splenectomie. Ambele intervenții se fac numai după o prealabilă pregătire a bolnavului, prin repaus, alimentația cea mai potrivită, în raport cu tulburările pe care le prezintă, tratamente medicale și perfuzii. Intervenția însăși trebuie să fie bine pregătită și chirurgul să aibă la dispoziție toate mijloacele de reanimare.

În aceste condiții, dacă bolnavul este în primele faze de evoluție, imediat după ligatura arterei splenice, sau după splenectomie, numărul de trombocite crește în mod exploziv, de la cifre minime de 10 000 — 20 000 elemente pe mm³, la valori normale, sau foarte mari. Sînt cazuri în literatură cînd numărul de trombocite atinge cifre foarte mari și apare trombocitemia. De obicei, însă, cifra de trombocite tinde să scadă cu timpul, pentru ca să se stabilizeze, în răstimp de aproximativ o lună, în jurul sau ușor sub cifra normală. De cele mai multe ori, concomitent cu această creștere trombocitară se produce și o creștere leucocitară, în jurul cifrei de 15 000 — 20 000 elemente pe mm³, cu polinucleoză și deviație la stînga a leucogramei, precum și o creștere a numărului de eritrocite. Aceste modificări tind să se normalizeze după 3 — 4 săptămîni de la intervenție.

Tratamentul hormonal prin corticoterapie este cel mai indicat. El duce la inhibarea manifestărilor de hipersplenism, la scăderea de volum a splinei și scăderea pînă la dispariție a tulburărilor de hiperfuncție splenică.

Rezultatele clinice și hematologice sînt deseori excelente, dar tranzitorii. Întreruperea tratamentului poate face ca după un răstimp să reapară aceleași manifestări de hipersplenism.

Corticoterapia trebuie să reprezinte așadar, în general, un tratament de pregătire în vederea splenectomiei.

Uneori, după splenectomie pot să reapară manifestări de hipersplenism, datorită hiperfuncției sistemului reticulo-histiocitar restant — hiperreticulism. Și în aceste cazuri, corticoterapia este eficace. Uneori, prin doze mici de întreținere se obține inhibarea sistemului reticulo-histiocitar și un echilibru funcțional cu dispariția tulburărilor clinice și hematologice.

Dacă, dimpotrivă, splenectomia este realizată în fazele tardive ale afecțiunii, cînd s-a depășit stadiul de inhibiție a trombocitodiabazei și este atinsă însăși trombocitopoeza, rezultatele sînt mai puțin favorabile, uneori mai puțin durabile, iar alteori chiar nule. De aci rezultă importanța diagnosticului precoce, a diagnosticului de reversibilitate și ireversibilitate a tulburărilor și importanța indicării precoce a tratamentului chirurgical.

3. SINDROME HEMORAGICE TROMBOPENICE DE ORIGINE NUTRITIVĂ

Sindromele hemoragice prin trombopenie de origine nutritivă sînt datorite, în primul rînd, *carenței de acid pteroilglutamic*, și în al doilea rînd, de *acid pantotenic*.

Cercetările experimentale recente au arătat că funcția trombocitopoetică a megacariocitelor medulare este menținută și favorizată în mod esențial de către acidul pteroilglutamic, și secundar de acidul pantotenic. S-a arătat, de asemenea, că deficitul

nutritiv al acidului pteroilglutamic, sau administrarea experimentală a antagoniştilor acidului folic şi în special a acidului aminopteroilglutamic, sau aminopterină, duc, cum se ştie şi din experienţa clinică, la inhibiţie medulară cu trombopenie şi sindrom hemoragic, tulburări care dispar după suprimarea antagoniştilor acidului folic sau după administrarea de acid pteroilglutamic, sau de acid pantotenic.

(1) În afară de aceste vitamine cu acţiune specifică, vitamina C sau acidul ascorbic acţionează, atît asupra trombocitopoezei, cît şi asupra funcţiilor trombocitare, în legătură cu rolul său asupra ţesuturilor de origine mezenchimală.

(2) În patologia umană *acidul folic* şi mai ales *acidul folinic* au acţiune complexă asupra tuturor funcţiilor medulare (carenţa sa duce la tulburări medulare importante, aşa cum se întîmplă în special în anemia Addison-Biermer, care este caracterizată, pe lîngă anemia hipercromă megaloblastică, prin leucopenie cu neutropenie şi prin trombocitopenie). Trombopenia se întîlneşte, de asemenea, şi în celelalte anemii nutritive, carenţiale, macrocitare, hepato- sau levurosensibile.

Sînt cunoscute de asemenea tulburările hemoragice datorite trombopeniei, care apar după *administrarea de sulfamide*. Cercetările experimentele au arătat că administrarea de sulfaguanidină la animale, plus un regim alimentar purificat duc la hipoplazia măduvei oaselor, hipoplazie care dispare după administrarea de acid glutamic şi de acid pantotenic. Se poate admite că acţiunea sulfamidelor se exercită asupra florei intestinale, inhibînd, între altele, şi elaborarea acidului folic.

(3) Tot de origine carenţială este trombopenia extremă, cu tulburări hemoragice grave, care apare aproape constant la bolnavii cu leucemie acută *trataţi cu aminopterină*, antagonistul cel mai puternic al acidului folic.

(4) Se poate considera, de asemenea, că purpura şi tulburările hemoragice care apar în perioada finală de evoluţie a bolii, numită *aleukie alimentară*, descrisă de autorii sovietici, sînt tot de origine carenţială. Acest sindrom prezintă trei faze de evoluţie: în prima apare stomatita, în a doua leucopenia şi granulopenia, iar în a treia fază, purpura hemoragică (Perstneeva). Acest sindrom a fost observat la cei care se alimentau tot timpul iernii cu grăunţe (mei, secară) sau cu cartofi ascunşi sub zăpadă. Perstneeva a arătat că în cazurile uşoare, numai dieta şi administrarea de acid nicotinic sînt suficiente pentru vindecarea bolnavului.

Complicaţiile sînt în raport cu gravitatea tulburărilor hemoragice şi mai ales cu localizarea acestora.

Prognosticul este în raport cu gravitatea trombopeniei, precum şi cu forma primitivă sau secundară a carenţei. În aceasta din urmă, uneori simpla suprimare a toxicului poate duce la reversibilitatea tulburărilor.

Tratamentul trebuie să fie patogenic; pe de o parte, administrarea factorilor nutritivi în cauză (acid pteroilglutamic, acid pantotenic, acid ascorbic) şi, pe de altă parte, mai ales în accidentele hemoragice secundare tratamentului cu aminopterină, transfuzii masive de sînge. Principial, administrarea aminopterinei nu trebuie făcută decît sub protecţie de transfuzii.

4. SINDROME HEMORAGICE TROMBOPENICE DE ORIGINE CONSTITUŢIONALĂ

Există, fără îndoială, 2 categorii de trombopatii constituţionale. Prima este caracterizată prin existenţa ereditară de modificări cantitative, cu un număr scăzut de trombocite, cu manifestări clinice caracteristice gradului de trombopenie. A doua categorie întruneşte, de fapt, trombopatiile propriu-zise, în care nu este vorba de o scădere cantitativă a numărului de trombocite, ci de atingeri calitative trombocitare, cu număr

Scanned with OKEN Scanner

normal de trombocite. Din această categorie fac parte, atît trombopatia constituțională, denumită și boala Willebrand și Jürgens, trombastenia constituțională sau ereditară, denumită și boala Glanzmann, precum și așa-zisa hemopatie familială Naegeli și dismorfia trombocitară, recent descrisă de Revol.

Există **trombopenii constituționale**, așa după cum există *leucopenii sau anemii constituționale*, care pot fi transmise ereditar. Aceste trombopenii constituționale se întîlnesc în general la copii, adolescenți și adulți tineri, cu frecvență mai mare la sexul feminin. De cele mai multe ori, ele se asociază în grade diferite, cu anemie și leucopenie cu neutropenie. Este vorba, în general, de bolnavi palizi, slabi, de tip astenic (limfatic sau leptosom). Deseori, țesutul limfoid rino-faringian și ganglionar este dezvoltat mai mult decît normal. Rezistența acestor bolnavi la acțiunea factorilor de mediu extern (fizici, toxici, infecțioși) este redusă și foarte ușor pot să apară manifestări hemoragice la nivelul mucoaselor sau tegumentelor.

Această trombopenie constituțională poate fi ameliorată uneori pînă la dispariție, ca și celelalte manifestări de insuficiență medulară constituțională (leucopenia și anemia), prin tratamente susținute: igienice, dietetice și medicamentoase.

În afară de trombopenia constituțională, sînt cunoscute mai multe forme de atingeri trombocitare calitative, descrise în genere sub numele de trombopatii.

Trombopatia constituțională sau boala Willebrand și Jürgens este o diateză hemoragică constituțională și ereditară, caracterizată prin apariția tulburărilor hemoragice, prelungirea timpului de sîngerare, existența unui număr normal de trombocite, rezistență capilară și probe de coagulare normale.

Se știe că Willebrand a găsit aceste tulburări la 129 de indivizi, făcînd parte din 3 familii cu căsătorii consanguine. Era vorba de familii de origine suedeză, fixate în insulele Aaland de 1 000 de ani. Observații de același fel au fost publicate recent. Astfel, Farber, într-o familie de 100 de membri a găsit 25 de bolnavi în curs de 5 generații. Se pare că repartizarea pe sexe este aproape egală.

Simptome. Primele semne apar la sugari, în prima copilărie sau la pubertate. Hemoragiile sînt uneori spontane, alteori provocate de traumatisme minime. Cele mai frecvente sînt gingivoragiile, epistaxisul și purpura. La pubertate fetele prezintă metroragii. Intensitatea acestor hemoragii este foarte diferită, uneori ușoară, alteori extremă, ireversibilă, putînd să provoace moartea.

Examenul hematologic. Numărul de trombocite este normal. Deseori morfologia trombocitară este normală și de asemenea aglutinabilitatea lor (cum menționează cercetări mai vechi). Totuși, timpul de sîngerare este totdeauna foarte mărit, depășind deseori 30 de minute sau mai multe ore. În publicații recente s-a arătat că, în anumite cazuri fără trombopenie, retracția cheagului se face în 3 ore, semnul stazei este pozitiv și există alterarea consumului protrombinei. Pentru acest motiv, s-a susținut în ultimul timp că patologia hemoragiilor este datorită unei deficiențe de tromboplastină, în urma alterării calitative a trombocitelor, deficiență care se traduce printr-un defect de consum al protrombinei.

Cercetările mai vechi menționează că testele de coagulare nu sînt modificate, iar testele de fragilitate vasculară sînt negative sau slab pozitive.

În general, în afară de marile hemoragii, numărul de eritrocite este normal, dar deseori există leucopenie cu neutropenie și limfocitoză relativă.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu toate sindromele hemoragice și în special cu sindromele hemoragice de origine trombocitară.

Formele clinice sînt în raport cu vîrsta bolnavilor (această trombopatie există la sugari, la copii și la adolescenți) și în al doilea rînd, cu gravitatea manifestărilor hemoragice.

Scanned with OKEN Scanner

Anatomia patologică este în general săracă şi nu există modificări în nici unul din viscere. În special, nu se notează modificări ale oaselor, ale măduvei oaselor, ale splinei sau ficatului.

Evoluţia acestei trombopatii este în general cronică, cu puseuri intermitente. De cele mai multe ori, evoluţia este relativ benignă, manifestările avînd tendinţa să se atenueze, pentru ca să dispară la adulţi şi mai ales după climacteriu; totuşi, există şi forme grave şi mortale. Un exemplu clasic îl constituie observaţia lui Willebrand şi Jürgens, la o fetiţă de 13 ani, care, la a patra menstruaţie a prezentat hemoragii atît de masive, încît a murit înainte de a i se putea da ajutor medical.

Complicaţiile sînt în raport, fie cu gravitatea hemoragiilor şi cu anemia pe care o antrenează, fie cu localizarea lor.

Prognosticul deşi este în general favorabil, trebuie să fie totuşi rezervat, în special cînd este vorba de fete sau femei, dat fiind că accidentele hemoragice se exacerbează la menstruaţie şi pot prezenta gravitate excepţională în timpul sarcinii sau al naşterii.

Capacitatea de muncă este deseori diminuată la aceşti pacienţi, în special la cei de sex feminin.

Profilaxia trebuie făcută mai ales în ceea ce priveşte accidentele mari, care pot să apară la menstruaţie sau în cursul sarcinii. În scop profilactic, se interzic acestor bolnavi sporturile mai mult sau mai puţin violente, precum şi profesiunile care pot agrava evoluţia acestor trombopatii.

Tratamentul acestei trombopatii nu a fost precizat. Willebrand şi Jürgens, ca şi alţi autori, au încercat iradierea splinei, fără să obţină modificări constante. De asemenea, splenectomia, care de altfel a fost rar practicată, nu a dat rezultate. Transfuziile de sînge sînt contraindicate, iar tratamentele hemostatice, ca vitamina C şi sărurile de calciu, sînt fără eficacitate.

Trombastenia constituţională sau boala Glanzmann este o diateză hemoragică ereditară, caracterizată prin lipsa modificărilor cantitative ale trombocitelor, dar prin alterarea lor morfologică şi insuficienţa lor funcţională. Această afecţiune rară a fost descrisă de Glanzmann, în 1918.

Simptome. Ea se caracterizează prin apariţia, în prima copilărie, a tulburărilor hemoragice la nivelul pielii şi mucoaselor. Este vorba în special de apariţia de echimoze, epistaxis şi gingivoragii, intensitatea lor fiind foarte diferită, uneori uşoară, alteori gravă. În afară de manifestările hemoragice, bolnavii nu prezintă nici un alt simptom clinic în ceea ce priveşte organele hematopoetice.

Examenul hematologic a arătat că numărul de trombocite în această afecţiune este normal, dar că morfologia lor este foarte atipică. În afară de această alterare morfologică, trombocitele sînt inaglutinabile.

De asemenea, există, ca fenomen constant, iretractibilitatea cheagului şi prelungirea timpului de sîngerare. Uneori apare şi semnul stazei. Dimpotrivă, testele de coagulare sînt normale.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut în special cu sindromele hemoragice de origine trombocitară şi, în primul rînd, cu trombopatiile, mai ales cu boala Revol.

Formele clinice sînt în raport cu vîrsta bolnavului, cu intensitatea şi localizarea hemoragiilor.

Patogenia. Se admite că este vorba de o insuficienţă funcţională a măduvei oaselor, sau a sistemului megacariocitar, care duce la formarea de trombocite insuficiente din punct de vedere funcţional.

Afecţiunea apare în prima copilărie şi se întîlneşte mai ales la sexul feminin.

Scanned with OKEN Scanner

Complicaţiile sînt în raport cu gradul de anemie pe care-l provoacă hemoragiile şi cu localizarea acestor hemoragii.

Capacitatea de muncă este scăzută, mai ales la sexul feminin, dat fiind că formele cele mai grave apar în cursul menstruaţiei sau al sarcinii.

Tratamentul acestei boli nu este precizat.

În *trombopatia constituţională*, *descrisă recent de Revol*, este vorba de un nou tip de dismorfie trombocitară, denumită diaciclotrombopatie, caracterizată prin existenţa de trombocite în număr normal, dar toate de formă rotundă, cu contur regulat şi totdeauna izolate între ele. Anomalia esenţială a acestei trombopatii este tocmai lipsa de aglutinare a trombocitelor. Evoluţia este totdeauna gravă şi sfîrşitul letal.

În sindromele hemoragice prin trombopatie constituţională, modificarea terenului prin mijloace igienice (altitudine), dietetice (vitaminoterapie) şi medicamentoase (corticoterapie) pot duce la ameliorarea tulburărilor şi dispariţia hemoragiilor.

5. SINDROME HEMORAGICE TROMBOPENICE DE ORIGINE METAPLAZICĂ

Apariţia trombopeniei, cu tulburările hemoragice corespunzătoare în cursul proceselor metaplazice ale măduvei oaselor trombocitoformatoare, este bine cunoscută. Această trombopenie apare, atît în cursul mielozelor cronice, dar mai ales în cele acute, în cursul limfozelor cronice şi acute, cu metaplazie medulară şi în cursul reticulo-endoteliozelor acute şi cronice, cu metaplazie medulară.

Sindromul de leucemie acută, fie că este vorba de mieloză, limfoză sau reticuloendotelioză acută, se întovărăşeşte în mod caracteristic cu anemie şi sindrom hemoragic prin trombopenie.

În toate afecţiunile amintite, apare frecvent un sindrom hemoragic, iar numărul de trombocite în sîngele periferic este foarte scăzut (uneori trombocitele fiind total absente) şi toate testele de insuficienţă trombocitară sînt pozitive (timpul de sîngerare, retracţia cheagului, indicele de retracţie). În măduva oaselor, trombocitele pot fi de asemenea absente sau diminuate, iar megacariocitele complet absente sau atipice. Secţiunile din măduva oaselor arată că ţesutul medular este complet metaplaziat şi invadat de elemente atipice, făcînd parte din una din seriile menţionate, iar elementele de tip megacarioblastic-megacariocitar total absente, sau rare şi atipice.

Simptomele sînt bine cunoscute; bolnavii cu eritremie acută, mai rar cronică, cu leucemie acută şi uneori cronică, cu reticuloendotelioză acută şi mai rar cronică, prezintă, pe lîngă tabloul caracteristic al bolii respective, tulburări hemoragice uneori predominante, caracterizate prin hemoragii la nivelul pielii, mucoaselor, seroaselor şi chiar al viscerelor.

Diagnosticul trebuie făcut cu celelalte tulburări hemoragice de origine trombocitară, capilară sau produse prin tulburarea procesului de coagulare. Trombopenia şi existenţa altor semne în legătură cu procesul metaplazic respectiv facilitează diagnosticul pozitiv şi diagnosticul diferenţial.

Evoluţia este în raport în primul rînd cu afecţiunea de bază, trombopenia, sindromul hemoragic nefiind decît consecinţa acesteia.

Complicaţiile sînt în legătură cu sindromul hemoragic, ale cărui manifestări se află deseori pe primul plan.

Prognosticul este în raport cu afecţiunea primitivă, dar uneori este în legătură şi cu accidentele hemoragice.

Tratamentul trebuie să se adreseze în primul rînd afecţiunii care duce la metaplazia măduvei oaselor şi, în consecinţă, la trombopenie. De cele mai multe ori, tratamentul medicamentos al sindromului hemoragic este în general lipsit de eficacitate. Atît adminis-

Scanned with OKEN Scanner

trarea de vitamine trombocitoformatoare (acid folic), capilarotrofice (C, P şi E), cît şi celelalte tratamente, nu dau rezultate. De asemenea, aşa-zisele transfuzii de trombocite sînt ineficace.

Perfuziile de sînge au eficacitatea cea mai mare, uneori impresionantă; ele acţionează de fapt asupra procesului metaplaziant.

Desigur că rezultatele cele mai bune se pot obţine atunci cînd se face tratamentul specific al afecţiunii primitive (mieloză leucemică acută şi cronică, mieloză eritremică acută şi cronică, reticulo-endotelioză acută şi cronică), cu agentul chimioterapic electiv (mileran, purinetol, azotiperită şi derivate).

6. SINDROME HEMORAGICE DE ORIGINE TROMBOCITEMICĂ

În afara sindromelor hemoragice de origine trombocitară menţionate pînă acum, datorite fie trombopeniei, fie atingerii calitative trombocitare, există un tip special de sindrom hemoragic de origine trombocitară, realizat în cursul mielozei megacariocitare trombocitemice. Acest sindrom hemoragic, a cărui interpretare patogenică a fost mult discutată, este datorit de fapt unei insuficienţe funcţionale trombocitare.

Aceasta este datorită unei deficienţe calitative a trombocitelor. Recent, cu testul Biggs, Douglas şi MacFarlane se pune în evidenţă capacitatea sau activitatea tromboplastinică a trombocitelor. Cu ajutorul acestui test se pune acum în evidenţă insuficienţa calitativă plachetară, cu tot numărul uneori enorm de trombocite.

Explicaţia rezidă în faptul că trombocitele în număr mare prezintă insuficienţă funcţională, fiind formate aproape în totalitatea lor din elemente tinere, nematurate, lipsite de eficienţă. Este vorba deci de tulburări hemoragice prin insuficienţă calitativă a trombocitelor. Un fapt analog se observă în leucemiile acute, cînd deseori, cu toată existenţa unei cifre ridicate de leucocite, pot apărea tulburări caracteristice agranulocitozei (ulceraţii şi necroze ale mucoasei bucale), ca o consecinţă a absenţei elementelor leucocitare adulte, cu eficienţă funcţională.

Observaţiile de mieloză megacariocitară sînt reduse şi privesc bolnavi a căror vîrstă variază între 40 şi 68 de ani, cele mai multe fiind în jurul vîrstei de 50 de ani. Observaţia publicată recent de A. L. Kaganov privea o bolnavă de 35 de ani.

Simptome. Primele simptome pe care le prezintă bolnavii sînt generale: astenie, un grad variat de anemie, precum şi pierdere în greutatea corporală. În stadiile mai înaintate, toţi bolnavii se plîng de senzaţii de greutate, sau de dureri în hipocondrul stîng, datorite splenomegaliei, care este de cele mai multe ori foarte importantă. Splina depăşeşte totdeauna rebordul costal şi uneori ajunge pînă la pubis. Ea este de obicei regulată, relativ dură şi nedureroasă la palpare. În cazurile în care s-a practicat splenectomia, splina cîntărea între 2 şi 3 kilograme. Ficatul este de asemenea mărit de volum, depăşind rebordul costal. În unele observaţii s-a notat de asemenea existenţa icterului. Tulburările dispeptice sînt constante.

Examenul hematologic. Numărul de trombocite în sîngele periferic variază pînă la valori de cîteva milioane trombocite pe mm³. Recent, Revol a publicat o observaţie de mieloză trombocitemică cu 3 750 000 trombocite pe mm³, cu prezenţa de grămezi trombocitare în sînge, în măduvă şi în splină. Cifra enormă de trombocite se întovărăşeşte de modificări morfologice trombocitare foarte importante.

În mielozele trombocitemice secundare după splenectomie, numărul de trombocite poate fi tot aşa de mare, ajungînd, în observaţiile noastre, pînă la 1 800 000 trombocite pe mm³. În observaţia publicată de V. Duvoir şi L. Pollet, s-au notat, la 3 zile după sple-

Scanned with OKEN Scanner

nectomia făcută într-un caz de eritroblastoză a adultului, peste 4 000 000 trombocite, cu prezența de megacariocite, creșterea timpului de sîngerare și sindrom hemoragipar.

Cifra eritrocitelor este în aceste cazuri în general scăzută, apărînd un grad de anemie uneori foarte accentuat.

În general, cifra leucocitelor este normală sau scăzută; cînd apare leucocitoză, există și o deviere la stînga a leucogramei. În trombocitemia secundară după splenectomie, ca în observația citată a lui Duvoir și Pollet, numărul leucocitelor a crescut de la 4 000 la 50 000.

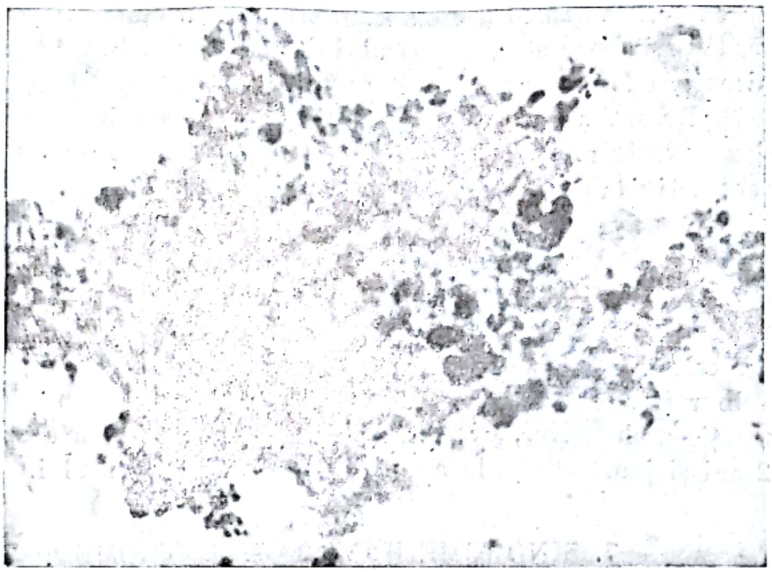


Fig. 69 — Mieloză trombocitemică. Sînge periferic. Aglomerare importantă de trombocite de dimensiuni și vîrste diferite.

Etiologie. Dat fiind că s-a reușit să se producă la animale alterări identice cu cele descrise în mieloza megacariocitară umană prin injecții repetate de saponină, s-a emis ipoteza că același tip de leziuni pot fi produse și cu alte substanțe toxice, eventual impregnarea lentă cu un virus tuberculos, etiologie invocată de unii autori și în apariția leucemiei.

Apariția trombocitemiei după splenectomie, ca în observațiile noastre, observația lui Revol și observația lui Duvoir și Pollet, arată rolul de prim plan pe care-l joacă splina în aceste manifestări. În observația lui Spangberg, adrenalinoreacția nu a produs modificarea formulei sanguine, dar a antrenat o creștere a numărului de trombocite pînă la 1 620 000 în timp de două ore, adrenalina fiind antagonista hormonului splenic inhibitor. În același sens pledează acțiunea plină de eficacitate a extractelor splenice asupra aspectului cantitativ și calitativ al formulei trombocitare.

Anatomia patologică. Faptul cel mai caracteristic în această afecțiune este creșterea numărului de megacariocite în măduva oaselor, precum și în diferite țesuturi. Apar totdeauna importante modificări calitative ale megacariogramei. Aceasta este caracterizată prin devierea la stînga a formulei megacariocitare, cu o proporție importantă de megacarioblaști și promegacariocite. În toate observațiile publicate, splenomegalia este enormă, iar în sinusuri se găsesc numeroase megacariocite tinere și adulte. Uneori se găsesc trombi vasculari formați din megacariocite și trombocite. Ficatul este de asemenea mărit de volum, iar în sinusuri se găsesc numeroase megacariocite izolate sau grupate. Prezența megacariocitelor a fost observată și în ganglionii limfatici.

Evoluția este progresivă, durînd în medie 5 ani, sfîrșitul fiind totdeauna fatal prin manifestările hemoragice.

Complicațiile sînt în raport tocmai cu aceste tulburări hemoragice, cu intensitatea și mai ales cu localizarea lor.

Tratamentul medical efectuat a fost fără eficacitate. În special a fost semnalată ineficacitatea tratamentului cu vitamine, extracte hepatice, antibiotice și transfuzii. Radioterapia splenică, de asemenea, nu a dat rezultate. În toate cazurile în care s-a realizat splenectomia, aceasta a avut un rezultat dezastruos, nefăcînd decît să agraveze și să grăbească sfîrșitul. Revol a arătat că după splenectomie cifra trombocitelor a crescut enorm, iar măduva oaselor a prezentat mult mai multe celule tinere și eritroblaști. Dimpotrivă, tratamentul

Scanned with OKEN Scanner

cu extracte splenice are oarecare eficacitate. Administrarea de extracte splenice duce la scăderea importantă a numărului de trombocite în măduva oaselor şi sîngele periferic, la dispariţia formelor trombocitare tinere nematurate, precum şi a tulburărilor hemoragice.

Recent s-au obţinut rezultate excelente prin administrarea de fosfor radioactiv în doză relativ mică (4 milicurie), pornindu-se de la observaţia că administrarea de fosfor radioactiv în cazurile de mieloză eritremică cronică asociată cu trombocitoză face să dispară această creştere a numărului de trombocite.

Administrarea de fosfor radioactiv pe cale orală într-o doză unică, relativ mică, a dat rezultate rapide şi impresionante, numărul de trombocite din sîngele periferic şi din măduvă s-a normalizat, iar megacariocitele, numeroase în sîngele splenic, au dispărut, iar cele din sîngele medular s-au normalizat. Această acţiune s-a întovărăşit de dispariţia tulburărilor hemoragice şi de normalizarea funcţiilor trombocitare şi a indicelui de retracţie a cheagului, precum şi de scăderea de volum a splinei. Rezultatele persistă după 2 ani şi jumătate de la administrarea medicamentului.

7. SINDROME HEMORAGICE TROMBOPENICE DATORITE FACTORILOR MIELOTOXICI

Foarte deseori trombopenia poate fi datorită, nu factorilor studiaţi pînă acum, ci unor factori mielotoxici, care sînt aproape în totalitate exogeni, mai rar endogeni şi care pot fi clasificaţi schematic astfel:

— factori fizici;
— factori chimici;
— factori infecţioşi;
— factori alergici;
— factori imunologici.

Trombopenii datorite factorilor fizici. Factorii fizici, contrar părerilor admise în genere, pot da naştere deseori la tulburări hemoragice prin trombopenie.

Se ştie că expunerea îndelungată la iradiaţia solară poate să ducă la accidente hemoragice uşoare (epistaxis, hemoragii cutanate), sau grave, prin trombopenie. Această trombopenie ar fi datorită în bună parte şi unei elaborări exagerate de vitamină D, sub influenţa razelor solare.

Se poate admite, dimpotrivă, că altitudinea produce o excitare a trombocitopoezei, ca şi a eritro-leucopoezei.

Mai bine cunoscută este acţiunea trombopenizantă pe care o au alţi agenţi fizici, ca radiul, razele Roentgen, precum şi sărurile radioactive de toriu, izotopii radioactivi (fosforul radioactiv) sau, în sfîrşit, dezagregarea nucleară.

Se ştie că, atît minerii, cît şi muncitorii din industriile care utilizează rocile radioactive, precum şi medicii şi personalul sanitar care lucrează în laboratoare cu radiu sau cu raze X pot prezenta deseori alterări trombocitare cu trombopenie şi tulburări hemoragice.

Trombopenii datorite factorilor chimici. Se cunosc frecvent tulburări hemoragice trombopenice de origine medulară prin intoxicaţie profesională, medicamentoasă, accidentală, voluntară sau involuntară, cu *produse arsenicale organice* (salvarsan, neosalvarsan, novarsenobenzol, arsfenamină, neoarsfenamină, sulfarsfenamină), care dau de fapt cele mai frecvente accidente hemoragice trombopenice. Deseori, în cursul acestor tratamente, apare sindromul hemoragic frust sau foarte grav. Trombopenia se întovărăşeşte, fie de anemie şi de leucopenie, cînd atingerea este mai ales medulară, fie de fragilitate capilară, de icter şi insuficienţă hepatică, cînd atingerea este mai ales hepatică, fie de toate aceste semne împreună. În aceste cazuri, sindromul hemoragic poate fi deosebit de grav şi impresionant, bolnavii

fiind acoperiţi de pete echimotice sau purpurice, prezentînd hemoragii la nivelul mucoaselor (epistaxis, gingivoragii, hemoragii conjunctivale) şi hemoragii la nivelul seroaselor şi viscerelor (în special metroragii, hematurii, hemoragii gastro-intestinale sau hemoragii meningiene). În cursul acestor manifestări grave de intoxicaţie arsenicală, tratamentul trebuie să fie complex, să aibă în vedere, atît alterarea medulară, cît şi alterarea capilarelor şi cea hepatică. Uneori, chiar tratamentul vitaminic intens, precum şi perfuziile de sînge, nu ameliorează starea bolnavilor.

Intoxicaţia cu *benzol*, întîlnită mai ales în cursul tratamentului leucemiei, dar şi în profesiunile în care se lucrează cu benzol, poate să ducă şi la trombopenie, prin alterarea megacariocitelor. Deseori, fie în intoxicaţia profesională, fie în intoxicaţia terapeutică, apare trombopenie, întovărăşită uneori de fragilitate capilară. Această trombopenie se însoţeşte de atingere leucocitară cu granulocitopenie şi, mai rar, cu fenomene de panmieloftizie.

Acţiunea trombopenizantă a *sulfamidelor* se poate exercita direct asupra măduvei hematogene trombocitopoetice, sau indirect, prin inhibarea florei intestinale, care elaborează vitaminele cu acţiune trombopoetică, în primul rînd acidul folic, iar în al doilea rînd, vitamina B_{12}. Intoxicaţia sulfamidică poate să ducă deseori la accidente grave hemoragice prin trombopenie. Uneori acestea se pot asocia cu leucopenie, agranulocitoză şi anemie.

De asemenea, pot produce hemoragii prin trombopenie sărurile de aur şi *crizoterapia* în general (crizalbina, sanocrizina, solganalul). S-au notat de asemenea tulburări hemoragice prin trombopenie după administrarea de dinitrofenol, fenobarbital, chinină, ergotină, iod şi uneori salicilat de sodiu şi tiouree.

Recent, aceleaşi tulburări au fost observate relativ des şi după *micoterapie*, în special după streptomicină şi, mai rar, după penicilină. Mecanismul este de cele mai multe ori alergic, dar poate fi datorit, după tratamente îndelungate, inhibării florei intestinale în elaborarea vitaminelor trombocitopoetice.

Accidente hemoragice dintre cele mai grave apar şi după administrarea de *aminopterină*.

Anumite toxine şi veninuri, ca veninurile de şerpi şi insecte (viespi, albine, păianjeni), ca şi unele toxine de origine alimentară, pot produce trombopenie şi accidente hemoragice, locale sau generale, dar şi în acest caz mecanismul intim este deseori alergic, intervenind, atît asupra trombocitelor, cît şi asupra capilarelor.

Factorii mielotoxici hemoragipari nu sînt numai exogeni, ci pot fi şi de origine endogenă. Faptele sînt evidente, mai ales în cursul *azotemiei* şi mai rar în *acidoza* din diabet şi în cea din insuficienţa hepatică. Şi în aceste cazuri mecanismele patogenice sînt complexe: inhibiţie medulară cu trombopenie în intoxicaţia azotemică şi acidozică, sau alterarea capilarelor şi tulburări de coagulare în intoxicaţia din insuficienţa hepatică.

Trombopenii datorite factorilor infecţioşi. Deseori pot să apară sindrome hemoragice prin trombopenie în cursul unei boli infecţioase sau al unei infecţii. Se ştie că trombopenia este obişnuită în unele septicemii. În special *septicemiile* datorite meningococului, streptococului şi stafilococului pot să ducă deseori la apariţia de manifestări hemoragice trombopenice. Se cunoaşte, de asemenea, o formă fulgerătoare de purpură hemoragică, datorită infecţiei meningococice, denumită sindromul Waterhouse-Friederichsen. Forme tot atît de grave se pot întîlni şi în septicemiile cu streptococ. În febra tifoidă, trombopenia este tot aşa de frecventă ca şi leucopenia şi anemia.

Manifestările hemoragice prin trombopenie se întîlnesc de asemenea în scarlatină, în tuberculoza miliară, rujeolă, endocardită lentă şi lupus eritematos.

Trombopenii şi accidente uneori grave se observă şi în malarie, ca şi în cursul malarioterapiei.

Scanned with OKEN Scanner

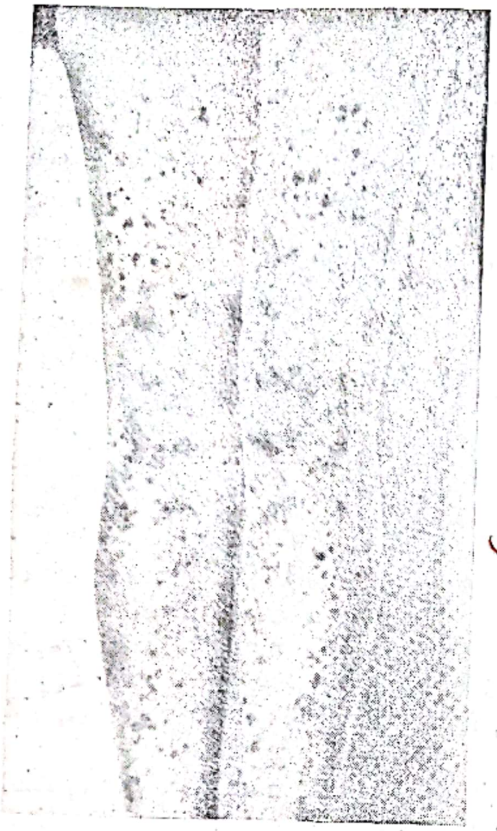


Fig. 70 — Septicemie streptococică. Trombopenie gravă. Erupție hemoragică cutanată generalizată.

Trombopenii datorite factorilor alergici. Deseori, factorii mielotoxici notați, de origine chimică, medicamentoasă sau microbiană, ca toxinele microbiene, nu produc tulburări medulare cu trombopenie și consecutiv sindrom hemoragic prin acțiune directă, ci prin sensibilizare și reacție alergică.

Aceste sindrome hemoragice prin trombopenie de origine alergică sînt destul de frecvente. Ele apar prin sensibilizare, după toxinele microbiene, medicamentoase sau alimentare. Este vorba de 2 categorii de alergene: endoalergene, elaborate de organism, și exoalergene, reprezentate de medicamente, alimente etc.

În această categorie, este foarte bine cunoscută trombopenia cu sindrom hemoragic, determinată de administrarea unor medicamente și în special de sedormid și piramidon.

Au fost descrise trombopenii cu sindrom hemoragic după sensibilizare la chinină. Unii autori au arătat că în aceste cazuri se produce o trombocitoliză periferică accentuată. Creșterea proporției de megacariocite și apariția de trombocite tinere nu este decît consecința reacției datorite acestei trombocitolize. După Fleischhacker, trombocitoliza se produce intravascular și în capilarele periferice, în special în splină, ficat și plămîn.

Trombopenii alergice pot să determine și sulfamidele.

Tulburări hemoragice de origine alergică, observate destul de des în ultimul timp după micoterapie (streptomicină, penicilină), se produc nu atît prin atingerea trombocitelor și trombocitopoezei, cît prin alterarea capilarelor. De asemenea, se pot observa destul de des trombopenii cu tulburări hemoragice de origine alergică, în urma sensibilizării prin alergene alimentare, după ingestia de alimente alergizante (pește, raci etc.).

Simptomele acestor tulburări nu sînt caracteristice; de cele mai multe ori apar manifestări cutanate sub formă de peteșii și echimoze și manifestări la nivelul mucoaselor.

Indicația esențială în aceste cazuri este suprimarea alergenului, sau alergenelor în cauză, de natură exo- sau endogenă, cu asanarea focarelor alergenice și desensibilizarea organismului, prin mijloace specifice sau nespecifice.

Trombopenii datorite factorilor imunologici. În ultimii ani, după descrierea sindromelor de anemie și leucopenie imunologică prin autoanticorpi, s-au descris și trombopenii datorite aceluiași mecanism imunologic. Bolnavii prezintă trombopenie mai mult sau mai puțin accentuată, cu timp de sîngerare prelungit, retractibilitatea cheagului și prezența de anticorpi serici, cu reacția Coombs pozitivă și cu existența trombaglutininelor.

În afară de aceste forme de trombopenie imunologică izolată, au fost descrise și cazuri asociate de trombopenie cu leucopenie și anemie, prin asocierea de autoanticorpi pentru toate 3 seriile. Anticorpii antitrombocitari pot fi observați izolați sau asociați cu anticorpii leucocitari, sau cu pananticorpi.

După ultimele cercetări făcute de W. Harington, se admite că numai aproximativ 1/3 din pacienți au trombopenie din cauza unei tulburări a sistemului megacariocito-trombocitar, pe cînd celelalte 2/3 au trombopenia ca un rezultat al alterării imunologice, atin-

gînd unul sau ambele elemente, megacariocitele medulare şi trombocitele circulante. Din ce în ce mai mult se admite că trombopeniile alergice, uneori şi cele infecţioase şi toxice, sînt în realitate trombopenii imunologice prin autoanticorpi.

Bolnavii cu purpură trombopenică ar avea în plasmă un factor trombocitopenic, o aglutinină trombocitară. Rareori, unii indivizi normali, după transfuzii, sau după sarcină, prezintă aglutinine trombocitare. S-a demonstrat că aglutinarea trombocitelor, în trombopenia datorită sensibilizării la diverse medicamente, este produsă prin mecanisme imunologice: în prezenţa medicamentului care produce tulburarea, trombocitele sînt aglutinate de serul pacienţilor sensibilizaţi.

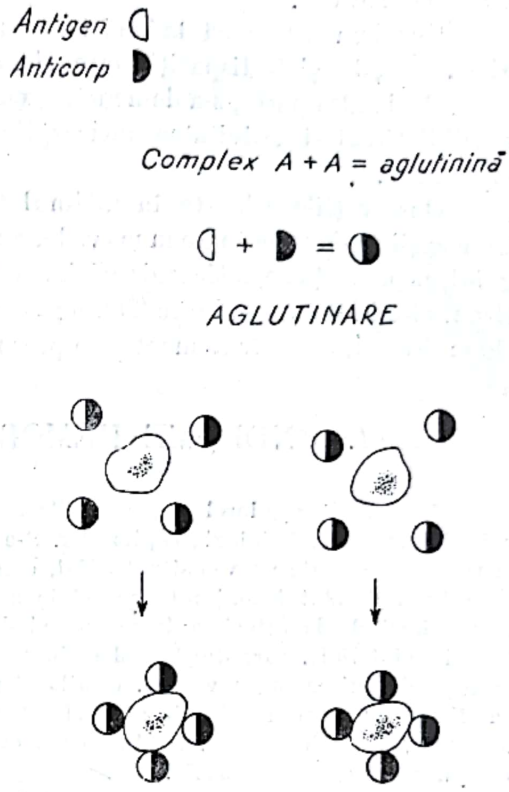


Fig. 71 — Schema mecanismului trombocitoaglutinării imunologice.

S-a demonstrat că un individ normal, care primeşte medicamentul sensibilizant specific, va face o trombopenie fulgerătoare dacă i se administrează plasmă de la un pacient care are trombopenie datorită aceluiaşi medicament. Este deci probabil că autoaglutinarea trombocitelor este datorită interacţiunii antigenelor trombocitare cu anticorpii din serul pacienţilor.

Stefanini şi Dameshek au arătat că există 2 forme de purpură trombocitopenică imunologică: acută şi cronică. Ei au arătat că în cursul formei acute, care apare deseori după o infecţie, se observă o gamaglobulină specială şi excepţional o tromboaglutinină. Timpul de supravieţuire a trombocitelor injectate este de 1 — 2 ore. Dimpotrivă, în forma cronică, timpul de supravieţuire este de 20 — 36 de ore. În acest caz, plasma individului care are astfel de purpură, injectată la un primitor normal, are efect trombopenic. S-a arătat, de asemenea, că anumite purpure trombopenice, în aparenţă idiopatice, sînt manifestările altor afecţiuni, ca infecţia tuberculoasă, lupusul eritematos sau boala Gaucher. S-a arătat iarăşi, că splenectomia constituie un tratament eficace în 60% din cazurile cronice, dar remisiunea poate fi numai temporară.

Recent s-a arătat că în afară de splenectomie, cortizonul poate opri tulburările hemoragice şi permite repararea anemiei şi pregătirea pentru o eventuală splenectomie.

Stefanini şi colaboratorii săi au arătat că prin absorbţii încrucişate se pot pune în evidenţă 2 tipuri de tromboaglutinine.

Alţi autori au arătat că autotromboanticorpul este termostabil la 56° şi se distruge la 65°. El este adsorbabil de trombocitele umane normale şi posedă un caracter heterofil, pus în evidenţă prin trombopenia care apare după infecţii şi la iepure.

S-a arătat că anticorpii trombocitari sînt de 2 tipuri: aglutinine şi lizine. Prezenţa aglutininelor poate fi demonstrată chiar prin tehnici macroscopice, cînd titrul lor este ridicat, sau numai prin tehnici microscopice.

Pentru punerea în evidenţă a aglutininelor se utilizează testul Coombs, direct sau indirect. Acesta din urmă nu este posibil, dacă în plasma sau serul pacienţilor există o izoaglutinină, deoarece aceasta produce o aglutinare ireversibilă a plăcuţelor normale.

Demonstraţia existenţei de anticorpi litici este încă îndoielnică; s-au descris tehnici pentru detectarea anticorpilor litici, bazate pe numărători directe, înainte şi după incubarea trombocitelor izolate, cu plasma sau serul pacienţilor, în prezenţa complementului.

Se ştie că în trombopeniile sau purpurele hemoragice imunologice este indicată splenectomia, cu toate că după aceasta, anticorpii plachetari persistă şi titrul lor rămîne suficient de ridicat.

S-a demonstrat că îndepărtarea splinei este urmată de persistenţa izoaglutininelor plachetare, dar şi de dispariţia autoaglutininelor, ceea ce ar explica eficacitatea splenectomiei.

Pe de altă parte, s-a demonstrat că administrarea de corticotrofină şi de cortizon scade sensibil titrul şi activitatea anticorpilor trombocitari, ceea ce explică eficacitatea acestui tratament.

Observaţiile relatate în ultimul timp, la bolnavi cu trombopenie imunologică, cu hemoragii profuze pe toate mucoasele, cu timp de sîngerare prelungit, ireductibilitatea cheagului, cu prezenţa de anticorpi serici, reacţia Coombs pozitivă, au arătat că tratamentul cu cortizon, cîte 300 mg, apoi cîte 200 mg pe zi, dă rezultate impresionante, dar numai trecătoare. De multe ori, acest tratament este preconizat ca o fază de pregătire pentru splenectomie.

II. SINDROME HEMORAGICE DE ORIGINE CAPILARĂ

Morfologia capilarelor. Cercetările recente au schimbat în mare parte noţiunile clasic cunoscute despre morfo-fiziologia capilarelor. S-a arătat astfel, contrar concepţiei vechi, că între arteriole şi venule se găseşte un vas situat axial, care a fost denumit metarteriolă şi că, atît capilarele, cît şi metarteriolele sînt înconjurate de celule netede, care sînt celule contractile Rouget. Metarteriolele merg direct de la arteriolă la venulă şi din ele pornesc adevăratele capilare. Acestea sînt simple tuburi endoteliale, care după ce descriu anse mai mult sau mai puţin bogate, reintră în metarteriolă, aproape de unirea sa cu venula. Capilarul prezintă, în apropierea emergenţei sale din metarteriolă, un sfincter cu fibre netede, denumit sfincter precapilar, care controlează circulaţia în capilare. El se contractă, fie independent, fie împreună cu arteriola. Nu există însă sfincter la joncţiunea eferentă a capilarului cu metarteriola.

Se poate spune că circulaţia sîngelui se poate face în 3 feluri: fie direct prin metarteriolă, nepătrunzînd în reţeaua capilară cînd sfincterul precapilar este contractat; fie pătrunzînd în capilare şi intrînd astfel în contact cu ţesuturile; fie trecînd direct prin anastomozele arterio-venoase, ocolind deci şi metarteriolele şi capilarele. Circulaţia normală într-un ţesut în repaus se face prin metarteriolă. Segmentul lor contractil asigură variaţii ritmice, care reglează debitul sanguin. Într-un ţesut în repaus, sfincterele precapilare sînt închise şi predomină fazele de constricţie metarteriolare. Intermitent, apar dilatări arteriolare şi metarteriolare, mărind debitul sanguin. Sfincterele precapilare se pot deschide, rezultînd o circulaţie capilară, cu trecerea lichidelor în spaţiile pericapilare. În ţesuturile în stare de activitate, fazele de dilatare predomină, iar în hiperemia activă, această stare poate fi permanentă.

Cercetările recente au arătat că există continuări directe ale arteriolelor mici către venule, constituind capilarele arterio-venoase. Acestea formează circuite directe între circulaţia arterială şi venoasă şi rămîn deschise chiar cînd ţesutul este în repaus. Totdeauna, după Powder, există circulaţie intensă prin capilarele arterio-venoase, pentru că ele oferă o mică rezistenţă la trecerea sîngelui, pe cînd adevăratele capilare sînt uşor scoase din circulaţie, prin contracţia sfincterelor precapilare.

Observaţii similare au fost făcute prin capilaroscopie, sau prin transiluminarea plămînului sau a mezenterului. S-a arătat că circulaţia sîngelui nu-i regulată şi nici continuă în capilare şi că sînt 3 tipuri de capilare, care pot fi observate concomitent: capilare active, cu sînge circulant, capilare inactive, cu sînge necirculant şi capilare contractate, goale. Prin alternări ritmice, aceste stări se succed, după unii autori, la intervale variind între 2 şi 5 min. Pe de altă parte, circulaţia într-un capilar dat nu are sens obligatoriu unic, ci oscilant.

După cercetări recente, peretele capilarelor este alcătuit dintr-un strat unic de celule endoteliale, reunite printr-o substanţă ciment, elaborată de aceste celule şi permanent înnoită. Celulele endoteliului capilar sînt lungi de 18—30 microni, foarte înguste, trebuind pînă la 4 celule pentru a circumscrie un capilar de 14—16 microni diametru şi foarte subţiri, de 1—2 microni.

Scanned with OKEN Scanner

Celulele endoteliale ale capilarelor se strîng în falduri cînd capilarele se contractă; faldurile se desfac prin dilatarea vaselor.

Celulele endoteliale pot să-şi schimbe într-o măsură forma; ele au un nucleu ovalar în axul capilarelor, iar citoplasma lor este formată din 2 părţi: o peliculă superficială foarte fină, care, după impregnare cu nitrat de argint, apare delimitată cu o margine sinuoasă, şi dintr-un strat profund de protoplasmă fin granulară, fuzionată cu protoplasma celulelor înconjurătoare, formînd o masă sinciţială. După impregnare, se găsesc pete, fie în interiorul celulelor (stomate), fie între ele (stigmate). Stratul endocapilar este subţire, necelular, ca o peliculă sau film, acoperind suprafaţa internă a endoteliului. El este format prin adsorbţia proteinelor sanguine. Teaca pericapilară este alcătuită din elemente ramificate, retractile, cu toate că sînt lipsite de miofibrile şi anastomozate între ele. Ele sînt alungite în sensul axului capilar, dotate cu proprietăţi contractile şi fagocitare şi denumite *pericite* sau *celule Rouget*. Ţesutul înconjurător se modifică în contact cu capilarele, luînd aspect de celule stelate şi anastomozate, formînd aşa-zisul periteliu Eberth.

În sfîrşit, s-a arătat că în ţesutul pericapilar se găseşte o substanţă fundamentală, care este constituită dintr-un complex cuprinzînd 2 elemente chimice: o proteină puţin cunoscută şi mucopolizaharide de tipuri diferite, unite de substanţa proteică.

Mucopolizaharidele sînt polizaharide, adică polimeri derivaţi din glucide şi caracterizate prin prezenţa de amine ale galactozei (galactozamine) sau ale glucozei (glucozamine) şi care conţin un derivat acid al glucozei, acidul glicuronic. Mucopolizaharidele combinate cu proteinele formează macromolecule voluminoase, cu greutatea moleculară de la 200 000 la mai multe milioane. Ele sînt înrudite cu glucoproteinele, care sînt la baza unor enzime, hormoni şi antigene.

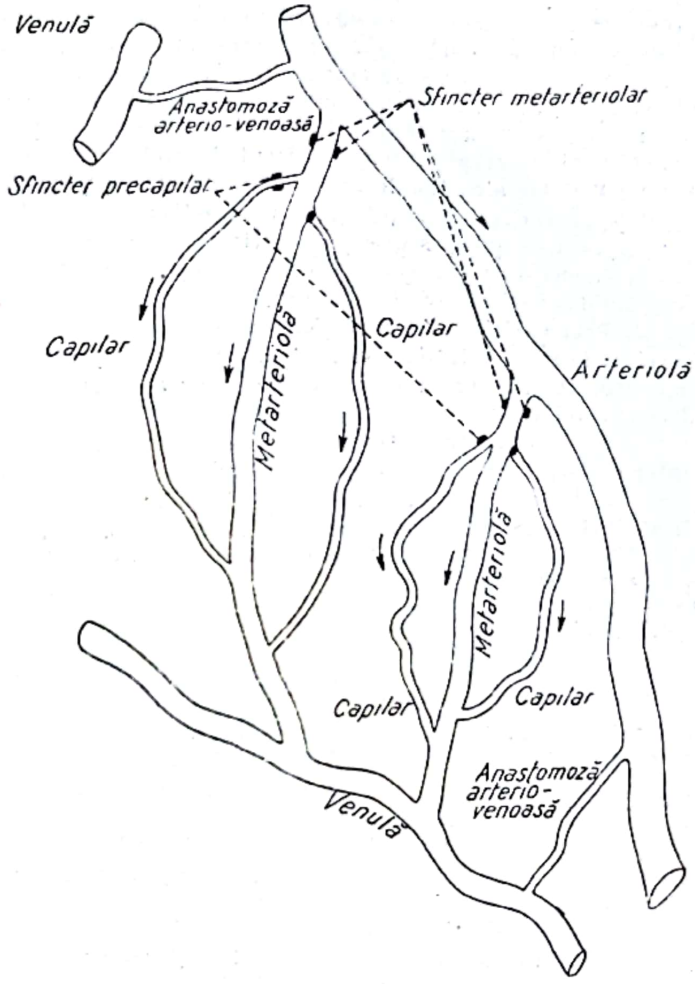


Fig. 72 — Schema circulaţiei arterio-venoase (metarteriole, capilare, anastomoze arteriolo-venulare).

Dintre mucopolizaharide, rolul dominant în substanţa fundamentală îl joacă acidul hialuronic şi acidul condroitinsulfuric. Primul este format din părţi echimoleculare de acetilglucozamină şi de acid glicuronic. La microscopul electronic, el apare în foiţe subţiri, complet amorfe. Acidul condroitinsulfuric rezultă din grămezi echimoleculare de esteri sulfaţi de acetilglucozamină şi de acid glicuronic.

În ceea ce priveşte geneza acestei substanţe fundamentale, ea s-a atribuit fibroblaştilor. Recent, s-a susţinut că mucopolizaharidele sînt secretate de mastocite. Cu ajutorul izotopilor radioactivi şi în special cu S^{35}, s-a demonstrat că elementele chimice necesare formării mucopolizaharidelor sînt aduse pe cale sanguină.

Date noi de biochimie explică într-o măsură histofiziologia substanţei fundamentale sau a gelului perivascular. S-a arătat că macromoleculele de mucopolizaharide se pot polimeriza şi depolimeriza cu mare uşurinţă. Polimerizarea lor duce la creşterea viscozităţii substanţei fundamentale, putînd deveni chiar rigidă; depolimerizarea face ca, dimpotrivă, să scadă viscozitatea mucopolizaharidelor, textura inframicroscopică să devină laxă şi din stare de gel să treacă în stare de sol, cu creşterea puterii de a fixa apa şi de a fi pătrunse prin difuziune.

Hormonii sexuali şi suprarenali care acţionează asupra ţesutului conjunctiv intervin şi controlează acţiunea enzimelor depolimerizante.

Scanned with OKEN Scanner

Enzimele care au calităţi polimerizante sînt destul de puţin cunoscute (catepsina, chinostcinele şi trefonele).

Dimpotrivă, enzimele depolimerizante sînt mai bine cunoscute, în special hialuronidazele. Ele duc la depolimerizare şi scad viscozitatea substanţei fundamentale.

Hialuronidaza este o enzimă termostabilă, solubilă în apă, alcool şi acid acetic; ea este considerată ca un factor de difuziune, făcînd să crească permeabilitatea capilară şi pericapilară. Ea poate fi elaborată de anumiţi germeni patogeni, ajutînd astfel la difuziunea lor. Există însă şi numeroşi factori care inhibează acţiunea hialuronidazelor (acidul ascorbic, salicilatul de sodiu şi antihistaminicele).

Cercetări recente au arătat că, atît capilarele, cît şi arteriolele şi venulele, sînt întovărăşite de fascicule de fibre nervoase, formînd un sinciţiu nervos continuu. Aceste elemente nervoase n-au terminaţii libere şi acţiunea lor se efectuează prin eliberarea unui mediator chimic (adrenalina), care se răspîndeşte în spaţiul perivascular, acţionînd astfel asupra totalităţii elementelor vasculare şi perivasculare.

Fiziologia capilarelor. Capilarele nu sînt deschise toate la un moment dat. Ele se deschid mai mult sau mai puţin, cînd ţesutul intră în activitate. Krogh a arătat că în muşchiul viu în repaus, foarte puţine capilare sînt deschise şi sînt atît de turtite sau contractate, încît eritrocitele se deformează cînd trec prin ele. Acelaşi autor a arătat că în repaus se găsesc în muşchi numai 5 capilare deschise pe mm², pe cînd după stimularea muşchiului, se pot număra pînă la 190 de capilare deschise pe mm².

Prin spaţiile dintre celulele endoteliale pot să treacă, prin diapedeză, elemente celulare din sînge (leucocite, eritrocite şi trombocite, dar şi elemente mai mari decît leucocitele, ca de pildă, microfilariile). Se presupune că ele trec prin aşa-zisele stomate, sau la nivelul joncţiunilor dintre celulele endoteliale.

Se admite, după Powder, că hipocalcemia, precum şi creşterea acidităţii, înmoaie cimentul intercelular, favorizînd astfel permeabilitatea şi ieşirea elementelor sanguine.

Rolul celulelor endoteliale este, între altele, şi de a secreta cimentul intercelular, a cărui stabilitate chimică controlează permeabilitatea capilarelor.

Metarteriolele şi capilarele se pot contracta şi dilata iar adaptarea circulaţiei capilare la nevoile metabolice tisulare depinde mult de stimulii chimici. Astfel, s-a arătat că modificarea diametrului capilar, în trecerea de la repaus la activitate a unui ţesut, este rezultatul lipsei de oxigen şi acumulării de cataboliţi în sînge.

La unele animale s-a demonstrat că tonusul capilar este menţinut de un hormon pituitar, care scade după hipofizectomie. După Krogh, capilarele în repaus sînt menţinute contractate prin acţiunea acestui hormon. Cînd ţesutul intră în activitate, se consumă oxigen şi se produce substanţa H, de natură histaminică, şi metaboliţi care produc capilarodilataţie. O dată cu dilatarea, sîngele prospăt venit aduce o nouă cantitate de hormon pituitar constrictiv şi iarăşi se repetă aceleaşi modificări alternative de contractare şi dilatare.

Presiunea la capătul arterial a unui capilar este mai mare decît la capătul său venos; cu tot acest gradient de presiune descrescîndă, permeabilitatea este mai mare la capătul venos al capilarelor.

Substanţele zise limfagoge, care produc o creştere a debitului limfatic în canalul toracic, sînt în realitate toxice capilare, producînd creşterea permeabilităţii, filtrării şi a pierderii de serozitate şi proteine prin pereţii capilari atinşi.

Capilarele atipice, ca cele ale sinusoidelor hepatice, au un perete redus la un strat endotelial foarte subţire şi atît de strîns aplicat la suprafaţa celulelor hepatice, încît au o permeabilitate foarte mare, favorizînd astfel trecerea foarte uşoară a proteinelor; se găseşte aceeaşi cantitate de proteine în limfa hepatică, ca şi în plasmă. Capilarele splenice sînt asemănătoare cu cele hepatice şi foarte permeabile pentru toate componentele plasmei.

Peretele capilarelor permite difuziunea gazelor, fie dizolvate (O_2), fie în stare gazoasă. De asemenea, cristaloidele trec libere prin peretele capilarelor în ambele direcţii. Rapiditatea difuziunii lor este în strînsă legătură cu gradul de solubilitate în apă. Dimpotrivă, coloizii sînt incapabili să difuzeze prin endoteliul capilar normal. De asemenea, substanţele cu moleculă mare, ca anumiţi coloranţi, nu traversează peretele capilarelor şi pot permite astfel determinarea exactă a volumului plasmei.

S-a demonstrat că adrenalina, în dozele obişnuite, produce contracţia, atît a arteriolelor, cît şi a metarteriolelor şi închide sfincterele precapilare. S-a susţinut că ea ar putea deschide, dimpotrivă, anastomozele arterio-venoase.

Acetilcolina dilată arteriolele şi metarteriolele, iar histamina dilată mai ales sfincterele precapilare. Antihistaminicele contractă sfincterele precapilare dar nu au acţiune asupra arteriolelor.

S-a demonstrat recent că traumatisme minime produc imediat contracţia capilarelor. Aceasta se produce probabil, prin acţiunea sistemului nervos adrenergic (s-a arătat marea sensibilitate a arteriolelor, metarteriolelor şi sfincterelor precapilare, la doze mici de adrenalină). În aceste cazuri

Scanned with OKEN Scanner

cînd metarteriolele şi sfincterele precapilare sînt închise, se poate produce deschiderea şunturilor sau a anastomozelor arterio-venoase şi reflux sanguin în capilare prin extremitatea lor venulară, care nu este protejată de sfincter.

În faza terminală a şocului se produce o dilatare accentuată a arteriolelor, care nu se mai contractă şi care nu mai reacţionează la adrenalină. Sfincterele precapilare sînt deschise, sîngele stagnează în capilar şi presiunea arterială este prăbuşită.

Antihistaminicele de sinteză închid sfincterele precapilare şi nu se opun decît imperfect vasoconstricţiei arteriolelor şi deschiderii şunturilor arterio-venoase. Ele se opun astfel stazei sîngelui în capilare şi hiperpermeabilităţii ulterioare.

Ganglioplegicele suprimă calea adrenergică şi duc la deschiderea sfincterelor precapilare, favorizînd astfel pătrunderea sîngelui în capilare. Ele produc, aşadar, o vasoplegie arteriolară, metarteriolară şi a sfincterului precapilar, provocînd deschiderea capilarelor, care în mod normal sînt închise.

Patogenia sindromelor hemoragice de origine capilară. Mecanismul fiziopatologic al alterării morfo-funcţionale a peretelui capilarelor poate fi foarte diferit.

Se poate spune, însă, că el poate fi datorit, în mod schematic, unor factori nervoşi corticali, vegetativi, centrali şi periferici), unor factori endocrini, unor factori nutritivi, unor factori constituţionali şi unor factori imunologici.

Este bine cunoscut rolul pe care-l joacă scoarţa cerebrală asupra sistemului vascular, arterial şi capilar.

În patologia umană se remarcă apariţia de manifestări hemoragice de origine capilară în legătură cu traume corticale, fără să poată fi incriminată altă patogenie.

Sistemul nervos vegetativ central şi periferic intervine de asemenea în menţinerea tonusului capilarelor şi în apariţia fragilităţii lor. Intervin în acest sens centrii vegetativi diencefalici, zişi şi baroreglatori şi, în acelaşi timp, sistemul nervos vegetativ periferic.

Este demonstrat că, excitarea simpaticului, precum şi substanţele simpaticomimetice (adrenalina, efedrina, noradrenalina) fac să crească, atît tonusul, cît şi rezistenţa capilarelor, pe cînd, dimpotrivă, excitarea parasimpaticului, precum şi administrarea de substanţe vagomimetice (histamină, acetilcolină) fac să scadă tonusul şi rezistenţa peretelui capilarelor.

Este demonstrat, pe de altă parte, că anumiţi factori endocrini, prin acţiunea lor asupra peretelui capilarelor cît şi asupra gelului pericapilar scad sau cresc rezistenţa acestui perete.

Cercetări recente au arătat că, într-o oarecare măsură, splina şi extractele splenice au o acţiune capilarotoxică.

Experimental s-a demonstrat că extractele totale de splină, pe lîngă modificări hematologice, produc şi manifestări hemoragice prin fragilitate capilară. Această acţiune poate fi directă, sau indirectă, prin intermediul trombocitelor, dată fiind acţiunea lor capilarotrofică. Este cert, însă, că bolnavii cu splenomegalie prezintă deseori teste de fragilitate capilară pozitivă şi frecvente hemoragii de origine capilară. S-a demonstrat, de asemenea, că splenectomia experimentală la animale face să crească rezistenţa capilarelor.

Un rol mult mai important asupra rezistenţei peretelui capilarelor îl joacă estrogenii naturali şi artificiali. Se ştie că administrarea, atît la animale, cît şi la om, de foliculină naturală sau sintetică, duce la vasodilataţie periferică, uneori extrem de importantă, acţiune care este utilizată deseori în terapeutică (în boala Raynaud, Bürger şi arterita obliterantă). Experimental, s-a demonstrat pe cîini, că estrogenii au acţiune certă de fragilizare a capilarelor.

În patologia umană, se ştie că stările de hiperfoliculinemie se pot întovărăşi de tulburări hemoragice (meno- şi metroragii, hemoragii varicoase, hemoragii la nivelul pielii şi seroaselor), fără să poată fi incriminat totdeauna un mecanism trombocitar sau plasmatic ci, dimpotrivă, un factor de fragilitate capilară.

Alţi factori endocrini au, dimpotrivă, acţiune antagonistă, mărind tonusul capilarelor şi făcînd să crească astfel rezistenţa peretelui lor. Recent, s-a demonstrat, de mulţi autori că nu numai adrenalina, dar şi noradrenalina, precum şi adrenocromul măresc rezistenţa capilarelor.

S-a demonstrat, de asemenea, că acetatul de dezoxicorticosteron şi cortizonul măresc tonusul capilarelor, fac să crească rezistenţa peretelui lor şi scad astfel permeabilitatea.

Vasopresina retropituitară are şi ea o acţiune certă asupra peretelui capilarelor, făcînd să crească tonusul lor prin intermediul contracţiei celulelor Rouget; hipofiza anterioară, prin stimulinele medulo- şi corticotrope, intervine în menţinerea tonusului capilar. Astfel, hormonul adrenocorticotrop (ACTH) are o acţiune netă asupra tonusului şi permeabilităţii capilarelor.

Hormonii cu acţiune importantă asupra fragilităţii capilarelor sînt, pe de o parte, progesteronul, iar pe de alta, testosteronul.

Acţiunea cea mai evidentă asupra peretelui capilarelor o au mai ales vitaminele.

Acţiunea vitaminei C (antiscorbutică sau antihemoragică) în fiziopatologia capilarelor este esenţială. În lipsa ei, apare diateza hemoragică scorbutică, cu toate testele de fragilitate capilară.

Rol primordial în fiziopatologia capilarelor îl are şi vitamina P (de permeabilitate).

Acţiunea vitaminelor C şi P se manifestă protejînd adrenalina împotriva autooxidării, deci prelungind acţiunea adrenalinei şi excitînd terminaţiile sistemului nervos vegetativ adrenergic şi elaborarea de simpatină.

Cercetări mai recente au arătat că acţiunea grupului de vitamine P asupra peretelui capilarelor se exercită şi datorită faptului că, atît rutina, cît şi esculina, inhibează difuziunea şi acţiunea hialuronidazelor asupra acidului hialuronic din gelul sau teaca pericapilară.

La acţiunea acestor 2 vitamine cu rol oarecum bine cunoscut asupra peretelui capilarelor, se poate adăuga şi acţiunea vitaminei E. În doze mari, de cîte 50 — 100 mg zilnic, vitamina E dă rezultate importante, fie direct asupra rezistenţei capilarelor, fie indirect, împotriva acţiunii fragilizante a foliculinei. S-a susţinut că vitamina E îşi exercită acest rol acţionînd asupra celulelor Rouget, mărindu-le tonusul şi protejînd totodată vitaminele C şi P.

Vitamina K nu joacă rol în fiziopatologia capilarelor, iar alte vitamine scad tonusul capilarelor, sînt vasodilatatoare şi favorizează astfel apariţia hemoragiilor de origine capilară, în primul rînd vitamina PP sau acidul nicotinic, sau, mai exact, forma activă, amida acidului nicotinic.

În sfîrşit, vitamina B_1 sau aneurina produce vasodilataţie, favorizînd hemoragiile capilare prin acţiunea sa de stimulare a sistemului colinergic şi de sinteză a colinei.

Cercetările recente au arătat că trombocitele elaborează şi un factor cu acţiune angiotrofică şi vasotrofică, denumit serotonină (factor trombocitar *V*). Acest factor influenţează troficitatea şi permeabilitatea pereţilor capilari. S-a demonstrat că, din punct de vedere chimic, serotonina este o hidroxitriptamină. Lipsa de elaborare a acestui factor în foarte multe trombopenii şi trombopatii explică apariţia fragilităţii capilare şi a hemoragiilor printr-un mecanism de origine primitiv trombocitară.

Mecanismul de apariţie a trombopeniilor fiind multiplu (de origine toxică, endocrină, alergică sau imunologică), şi fragilizarea peretelui capilarelor, datorită lipsei acestui factor capilarotrofic trombocitar, poate să aibă mecanisme diferite şi multiple.

Există, de asemenea, o fragilitate a peretelui capilarelor de origine constituţională, care duce la manifestări hemoragice declanşate prin acţiunea diferiţilor factori din mediul extern.

Scanned with OKEN Scanner

Factorii din mediul extern care pot interveni în determinarea fragilității capilarelor pot fi nenumărați: fizici, cosmobiologici (climat, lumină, căldură, altitudine), alimentari sau igienici.

În această categorie de tulburări hemoragice constituționale de origine capilară sînt cuprinse angiomatoza sau telangiectazia hemoragică ereditară (boala Rendu-Osler), purpura simplă ereditară (boala Davis), precum și hemangioza constituțională (boala Mas Y Magro).

În afară de aceste manifestări majore, există deseori manifestări constituționale minore sau fruste, care sînt latente, dar care se evidențiază rapid față de agresiuni externe sau interne (carențe alimentare și vitaminice), factori toxici, infecțioși, alergici, uneori minimi, precum și traume neuropsihice.

În afară de factorii studiați (nervoși, endocrini, nutritivi și constituționali), există și alți numeroși factori cu acțiune capilarotoxică, care duc la alterarea morfologică și funcțională a peretelui capilarelor.

Aceștia sînt aproape în totalitate de origine exogenă, și pot fi clasificați schematic în:

— factori fizici;
— factori chimici;
— factori infecțioși;
— factori alergici;
— factori imunologici.

Clasificarea. Sindromele hemoragice prin alterarea morfologică sau funcțională a peretelui capilarelor sînt destul de frecvente. Mecanismul lor de apariție este foarte diferit. Ele pot să apară în urma unor tulburări constituționale, în urma unor carențe nutritive, în urma unor tulburări endocrine (hipersplenism sau hiperfoliculinie), sau în urma acțiunii unor factori capilarotoxici care sînt de natură foarte diferită.

Clasificarea tuturor acestor tulburări sau sindrome hemoragice nu poate fi judicios făcută decît pe baze patogenice:

— sindrome hemoragice de origine capilară prin mecanism neurogen;
— sindrome hemoragice de origine capilară prin factori endocrini (splenic, estrogenic);
— sindrome hemoragice de origine capilară prin factori constituționali;
— sindrome hemoragice de origine capilară prin deficit de factor trombocitar capilarotrofic;
— sindrome hemoragice de origine capilară prin carența de factori nutritivi (acid ascorbic, vitamină P, vitamină E);
— sindrome hemoragice de origine capilară prin factori capilarotoxici:
fizici;
chimici;
infecțioși;
alergici;
imunologici;
disglobulinemici.

SINDROME HEMORAGICE DE ORIGINE CAPILARĂ DATORITE FACTORILOR NERVOȘI

Există, în mod evident, tulburări hemoragice prin fragilitate sau prin ruptura capilarelor, prin mecanism neurogen. Scoarța intervine, fie prin intermediul unor reflexe cortico-viscerale, fie în urma instalării unei boli hipertensive, care evidențiază o fragilitate capilară frustă sau latentă.

Aceste manifestări hemoragice capilare neurogene se întîlnesc relativ frecvent, mai ales sub influența traumelor psihice.

Scanned with OKEN Scanner

Deseori crizele hipertensive se întovărăşesc, datorită unei fragilităţi relative a capilarelor, de hemoragii la nivelul pielii, mucoaselor, seroaselor şi viscerelor.

În aceste cazuri tratamentul cel mai indicat este cel patogenic, care suprimă de cele mai multe ori apariţia manifestărilor hemoragice.

SINDROM HEMORAGICE DE ORIGINE CAPILARĂ DATORITE FACTORILOR ENDOCRINI

Sînt cunoscute actualmente mai multe sindrome hemoragice de origine capilară provocate de tulburări endocrine. Ele sînt datorite în special hiperfuncţiei splenice (hipersecreţia hormonului splenic), hipersecreţiei de estrogeni, sau sînt consecinţa administrării în doze mari şi prelungite de estrogeni naturali sau artificiali.

Recent s-a demonstrat că stările de hipersplenism se întovărăşesc nu numai de trombopenie, ci şi de alterarea şi fragilizarea peretelui capilarelor. În afară de sindromul hemoragic datorit trombopeniei, există şi un sindrom hemoragic prin alterarea capilarelor de origine splenică.

Simptome. Deseori, la bolnavii cu splenomegalie de etiologie diferită apar tulburări hemoragice. Acestea se manifestă prin apariţia de echimoze cutanate spontane sau cvasispontane, prin apariţia de epistaxis şi gingivoragii sau de gastro- şi enteroragii. Manifestările cele mai frecvente sînt în special echimozele cutanate, gingivoragiile şi epistaxisul.

Examene de laborator. În cazurile pure, testele de laborator pentru fragilitate capilară sînt pozitive. În special semnul stazei este mai mult sau mai puţin intens, proba ventuzei manometrice arătînd precis gradul de fragilitate capilară; sînt de asemenea pozitive testul înţepăturii şi al ciocanului.

Deseori există şi un grad diferit de anemie. În cazurile în care starea de hipersplenism are răsunet şi asupra măduvei oaselor, pe lîngă testele de atingere capilară, există şi semnele atingerii trombocitare: trombopenie mai mult sau mai puţin accentuată, timp de sîngerare prelungit şi modificarea retractilităţii cheagului, cu indice de retracţie scăzut. Cînd măduva oaselor este atinsă în totalitatea funcţiilor sale prin starea de hipersplenism, există şi leucopenie cu neutropenie şi anemie.

Diagnosticul se face prin existenţa tulburărilor hemoragice şi coexistenţa tulburărilor de fragilitate capilară şi absenţa celorlalte teste hemoragice trombocitare şi de coagulare.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu celelalte sindrome hemoragice de origine trombocitară, produse prin tulburarea mecanismului de coagulare sau mixte, dar în special cu celelalte sindrome hemoragice de origine capilară.

Forme Clinice. Există 2 forme clinice de tulburări hemoragice prin alterarea peretelui capilarelor de origine endocrină.

Cele mai frecvente sînt manifestările hemoragice datorite unei fragilităţi a capilarelor de origine ovariană, prin hipersecreţie de foliculină. Se ştie că hipersecreţia de foliculină, asociată cu hiposecreţia de luteină, duce la apariţia de hipermenoree, cu meno- şi metroragii. Deseori, acestea se întovărăşesc cu manifestări hemoragice şi în alte teritorii: piele, mucoase şi viscere. Fragilitatea capilarelor în aceste cazuri este evidentă şi se manifestă prin testele specifice. În afară de aceste tulburări datorite hipersecreţiei de foliculină, sînt cunoscute manifestări care apar după foliculinoterapie, cu estrogeni naturali sau sintetici. Administrarea prelungită de doze mari de estrogeni naturali, dar mai ales sintetici, duce la accidente hemoragice de origine capilară. Au fost notate dese accidente grave, uneori fatale, după administrarea îndelungată de foliculină naturală sau sintetică la bolnavi cu hipertensiune arterială, cu adenom de prostată, cu boala Raynaud sau cu arterite obliterante. Hemoragiile se produc mai ales la nivelul pielii, sub formă de echimoze sau de hematoame

subcutanate, la nivelul mucoaselor (hemoragii conjunctivale, epistaxis, gingivoragii, enteroragii), sau hemoragii la nivelul seroaselor şi viscerelor.

A doua formă clinică este în legătură cu tulburările de hipersplenism, care întovărăşesc splenomegaliile din boala Banti, ciroza Laennec, ciroza pigmentară cu diabet bronzat, ciroza Hanot, cît şi splenomegaliile de origine malarică sau luetică.

S-a arătat că extractele splenice determină leziuni ale capilarelor şi că, pe de altă parte, splenectomia duce deseori la dispariţia acestor tulburări de fragilitate capilară.

Patogenie. S-a demonstrat că extractele totale de splină produc tulburări hemoragice prin fragilizarea capilarelor, acţiunea lor putînd fi directă, sau indirectă, prin intermediul trombocitelor, dată fiind acţiunea capilarotrofică a acestora. Experimental, s-a demonstrat de asemenea că splenectomia face să crească rezistenţa capilarelor la animale.

Se ştie, pe de altă parte, că administrarea de foliculină naturală şi sintetică, atît la animale, cît şi la om, duce la vasodilataţie.

S-a demonstrat experimental pe animale, că estrogenii au acţiune certă de fragilizare a capilarelor.

În patologia umană, se ştie că stările de hiperfoliculinie se întovărăşesc de tulburări hemoragice şi că inhibarea secreţiei de foliculină, prin progesteron sau testosteron, duce la ameliorarea sau dispariţia acestor hemoragii.

Evoluţie. Tulburările hemoragice de origine capilară, atît în stările de hipersplenism, sau de hiperfoliculinemie, se agravează paralel cu gradul de hipersecreţie ovariană sau splenică.

Complicaţiile sînt în legătură, pe de o parte, cu gravitatea hemoragiilor şi apariţia anemiei, dar mai ales cu localizarea accidentelor hemoragice la nivelul organelor senzoriale, sau la nivelul meningelor şi sistemului nervos.

Prognosticul este în legătură cu gravitatea accidentelor hemoragice şi mai ales cu localizarea hemoragiilor.

Capacitatea de muncă este foarte deseori atinsă la aceşti bolnavi. Apariţia de accidente hemoragice la cele mai mici traumatisme face ca aceşti bolnavi fragili să fie incapabili pentru munci grele, traumatizante sau obositoare.

Tratamentul este hormonal în sindromele hemoragice prin hiperfoliculinie. El trebuie făcut prin administrarea de doze importante de progesteron, de testosteron şi de vitamină E, izolat sau tratament combinat. Uneori este nevoie de doze foarte mari, sau de implantarea subcutanată de tablete de progesteron, sau de testosteron, care pot da rezultate favorabile vreme îndelungată.

În hemoragiile capilare de origine splenică, se poate încerca inhibarea funcţiei splenice prin chimioterapie cu azotiperită sau derivaţii săi, prin terapie cu agenţi fizici, ca radioterapia splenică şi mai ales prin administrare de cortizon sau delta-cortizon.

SINDROME HEMORAGICE DE ORIGINE CAPILARĂ DATORITE FACTORULUI CONSTITUŢIONAL

Există mai multe sindrome hemoragice constituţionale de origine capilară. Cel mai frecvent şi mai important îl constituie aşa-zisa *angiomatoză hemoragică familială* denumită şi *boala Rendu-Osler*. Acesta este un sindrom hemoragic vascular ereditar, fără tulburări trombocitare sau plasmatice, caracterizat prin existenţa de telangiectazii multiple, constituind punctul de plecare al hemoragiilor.

Afecţiunea a fost descrisă de Rendu în 1896 şi studiată apoi de Osler, în 1901.

Simptome. Simptomele caracteristice ale acestei afecţiuni sînt: existenţa de hemoragii şi apariţia angioamelor.

În afară de epistaxis, care constituie la început adeseori simptomul unic şi apare mai ales la pubertate, pot să apară ulterior hemoragii la nivelul gingiilor, precum şi enteroragii, gastroragii şi metroragii.

Al doilea simptom, angioamele sau telangiectaziile, nu apar decît ulterior, între 20 şi 30 de ani, uneori şi mai tardiv. Ele se dezvoltă progresiv, prin puseuri succesive. Telangiectaziile au dimensiuni diferite, după vîrsta lor, diametrul fiind de cele mai multe ori de mărimea unei gămălii de ac şi depăşind rar 1 — 2 mm. Ele sînt de culoare roşie-viu. Numai cele mai mici telangiectazii se şterg sau dispar la vitropresiune; cele mai multe dintre ele persistă la această manevră şi sînt insensibile. Examenul capilaroscopic arată că sînt formate dintr-un ghem de vase dilatate şi voluminoase pline de sînge. Osler consideră că este vorba de precapilare.

Aceste telangiectazii se găsesc mai ales la nivelul feţei şi mucoasei nazale, linguale, labiale şi bucale. Cînd se găsesc pe faţă, ele sînt situate neregulat şi asimetric, mai ales pe obraz, pe bărbie, pleoape şi frunte. Mai rar, telangiectaziile se găsesc pe antebraţe, torace şi abdomen.

Telangiectaziile de la nivelul mucoaselor se găsesc mai ales pe mucoasa nazală, în special pe septul nazal şi apoi pe cornete. În al doilea rînd, se găsesc pe mucoasa labială, lingual ă, jugală şi pe faringe. Din punct de vedere hematologic nu există, în general, nici o modificare. Uneori semnul stazei şi al înţepăturii pot fi uşor pozitive.

Diagnosticul se face pe tetrada: hemoragii, telangiectazii, caracter familial şi integritate sanguină.

Diagnosticul diferenţial se face în primul rînd cu aşa-numita hemoragioză constituţională sau boala Mas Y Magro şi cu purpura simplă ereditară, boala Davis. Acest diagnostic diferenţial este dificil, dacă nu imposibil, înaintea apariţiilor angioamelor cutanate.

Formele clinice sînt două: în prima predomină manifestările hemoragice, iar în a doua predomină telangiectaziile. Există de asemenea forme fruste, uşoare şi forme grave.

Anatomia patologică. Examenul histologic arată alterarea tunicii elastice şi musculare la nivelul vaselor mici. Angioamele cutanate sînt situate în stratul subpapilar al corionului.

Evoluţia este lentă şi progresivă.

Complicaţiile sînt în raport cu numărul mare şi localizarea telangiectaziilor şi a hemoragiilor, care, uneori sau excepţional, pot fi meningiene sau cerebrale.

Prognosticul este de cele mai multe ori relativ benign şi numai rareori rezervat, în legătură tocmai cu aceste telangiectazii, cu mărimea şi cu localizarea lor.

Capacitatea de muncă a acestor bolnavi nu este în general atinsă. Ei nu trebuie să fie expuşi însă la munci care favorizează vasodilataţia sau traumatizarea angioamelor.

Tratamentul acestei angiomatoze hemoragice se face uneori cu ajutorul agenţilor fizici, prin cauterizarea sau electrocoagularea angioamelor.

Tratamentul trebuie să urmărească, pe de o parte, creşterea rezistenţei peretelui vascular prin administrarea de vitamine capilarotrofice (vitamina C, P şi E), evitarea factorilor care fragilizează peretele vascular (estrogeni, substanţe chimice) şi, pe de altă parte, în caz de anemie, corectarea acesteia.

SINDROME HEMORAGICE DE ORIGINE CAPILARĂ PRIN DEFICIT DE FACTOR CAPILAROTROFIC

Observaţia clinică a arătat că totdeauna, atît în trombopenii, cît şi în trombopatiile calitative, apar manifestări clinice şi de pozitivare a testelor de fragilitate capilară.

Recent s-a descris un nou factor trombocitar, denumit factorul V sau serotonina, care are acţiune angiotropă şi vasotrofică, influenţînd troficitatea şi permeabilitatea pereţilor capilarelor.

Scanned with OKEN Scanner

Se poate susține așadar, că numeroase manifestări hemoragice datorite apariției unei fragilități a peretelui capilarelor sînt, ca mecanism primitiv, de origine trombocitară, prin deficit de factor trombocitar capilarotrofic, și secundar de origine capilară, prin fragilizarea peretelui lor.

Acest deficit de factor capilarotrofic poate să existe în trombopeniile constituționale sau dobîndite.

În aceste cazuri, tratamentul trebuie să aibă în vedere, în primul rînd, nu fragilitatea capilarelor, ci trombopatia cantitativă sau calitativă. Dispariția mecanismului patogenic care duce la atingerea trombocitelor și la lipsa sau deficitul factorului capilarotrofic, antrenează și dispariția fragilizării peretelui capilarelor.

Există, fără îndoială însă, și sindrome hemoragice mixte, de origine trombocitară propriu-zisă, cu atingere secundară a capilarelor și cu tulburări hemoragice atît de origine trombocitară, cît și de origine capilară.

SINDROME HEMORAGICE DE ORIGINE CAPILARĂ PRIN CARENȚĂ DE FACTORI NUTRITIVI

Există mai multe sindrome hemoragice de origine capilară prin carență de factori de nutriție. Cele mai frecvente și mai importante sînt datorite carenței de vitamină C, dar ele pot fi datorite și carenței de vitamină P sau de vitamină E.

Tulburări hemoragice prin carență de vitamină C. Carența de vitamină C realizează marele sindrom scorbutic cunoscut din antichitate. După descrierea lui Pliniu, legiunile romane de sub comanda lui Cezar prezentau manifestări scorbutice. Scorbutul a fost descris apoi de Olenus Magnus, sub numele de boală de lagăr.

Scorbutul a fost cunoscut și descris apoi sub numele de boala navigatorilor.

Scorbutul este consecința unei carențe mai mult sau mai puțin îndelungate de vitamină C, fiind caracterizat în special prin alterările capilarelor, cu fragilitate capilară, hemoragii și gingivită scorbutică.

Simptome. Primele simptome sînt nespecifice și constau din atingerea stării generale și senzație de astenie accentuată. Fenomenele apar de cele mai multe ori primăvara, după eforturi accentuate, sau infecții intercurente, care duc la epuizarea rezervelor de vitamină C. Tulburările specifice care apar ulterior sînt caracterizate prin edem gingival și gingivită proliferativă, urmată apoi de gingivoragii, stomatită ulceroasă cu sialoree și căderea dinților. Concomitent, sau ulterior, apar hemoragii cutanate, punctiforme la început, peteșiale sau echimotice mai tîrziu. Ele se observă mai ales la nivelul gambelor și sînt situate în jurul foliculilor piloși. După Liass, hemoragiile cutanate se întîlnesc la 94% din bolnavi.

Treptat, pot apărea hemoragii și hematoame subcutanate, subperiostale și articulare. De cele mai multe ori, ele sînt întovărășite de dureri care fac să se bănuiască o purpură reumatoidă. Hemoragiile la nivelul seroaselor și mucoaselor, gastroragii, enteroragii, hemoptizii, ca și hemoragiile viscerale sînt rare, pe primul plan fiind gingivita hemoragică și ulceroasă. Gingivita se întîlnește în 84,5% din cazuri, după Liass; numai 16% din bolnavi au forma extrabucală de scorbut.

Examene de laborator. După cercetările lui M. Cernoruțki, făcute pe 4 237 de bolnavi, se observă la 20% din cazuri anemie hipocromă; leucograma arată de cele mai multe ori neutropenie moderată cu eozinofilie netă și cu limfocitoză relativă.

Testele de fragilitate capilară sînt pozitive, mai mult sau mai puțin intens, după gravitatea cazului sau stadiul de evoluție.

Ascorbinemia scade pînă la limitele inferioare extreme (0,14—0,23 mg%).

Autorii sovietici au notat de asemenea un fapt important în patogenia scorbutului, acela al scăderii secreției gastrice; la 47,5% din bolnavi, Ris a găsit anaclorhidrie, iar la 15%, hipoclorhidrie, întovărășite deseori de tulburări dispeptice intestinale și entero-colitice.

Examenul radiologic arată deseori, mai ales în scorbutul copiilor, existența hematoamelor subperiostale, precum și leziuni la nivelul epifizelor.

Diagnosticul pozitiv se face pe baza celor două simptome clinice esențiale: gingivita hemoragică și hemoragiile cutanate, precum și pe baza examenelor de laborator.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu toate sindromele hemoragice și, în primul rînd, cu cele de origine carențială prin fragilitate capilară, adică prin lipsă de vitamină P și vitamină E.

Formele clinice ale scorbutului pot fi împărțite după vîrsta bolnavului și după modul de apariție a manifestărilor. Forma clinică a adultului este cea descrisă mai sus. La sugar și la copil, scorbutul poartă numele de boala Moeller-Barlow și predomină hematoamele subperiostale, ca manifestare clinică.

Etiologia scorbutului și a manifestărilor hemoragice caracteristice este în legătură cu *carența de vitamină C*. Aceasta poate să fie *primitivă*, prin lipsă de aport nutritiv, absența din hrană a alimentelor bogate în vitamina C, sau prin hiperconsum, ca în anumite stări fiziologice (sarcină, alăptare), sau patologice (boli infecțioase cronice, de exemplu tuberculoza). În al doilea rînd, carența poate fi *secundară* în urma unor tulburări de utilizare a vitaminei C adusă de alimente, ca în cursul tulburărilor gastrice (gastrectomii, anaclorhidrii, gastrite cronice atrofice, neoplasm gastric), dat fiind că vitamina C adusă de alimente este protejată față de fermenții care o distrug și care se găsesc în alimentele înseși (ascorbinaze), de secreția gastrică acidă. Carența secundară se poate produce, în sfîrșit, și prin neutralizare sau pierdere, cînd tranzitul intestinal este foarte rapid, ca în diaree și în anumite enterite.

Patogenie. Se admite că vitaminele C mențin integritatea morfologică și funcțională a peretelui capilar, în primul rînd protejînd adrenalina de autooxidare, iar în al doilea rînd, favorizînd eliberarea de simpatină de către sistemul nervos adrenergic, sau simpatinergic. Astfel intervin în menținerea tonusului, cît și a rezistenței peretelui capilar. S-a arătat, de asemenea, că vitamina C inhibează activitatea hialuronidazelor, protejînd astfel gelul pericapilar format de acidul hialuronic și împiedicînd permeabilizarea și fragilizarea peretelui capilar.

Anatomie patologică. În afară de erupțiile hemoragice și de hematoamele subcutanate și intraviscerale, nu se găsește la adulți nici o leziune caracteristică. La copii, dimpotrivă, se găsesc importante alterări osoase.

Evoluția avitaminozei C este progresivă, atît la adult, cît și la copil, în raport cu carența.

Complicațiile carenței de vitamină C sînt în legătură cu manifestările clinice. Hematoamele se pot infecta, la nivelul lor apărînd deseori abcese. Cele mai grave complicații sînt, în raport cu localizarea hemoragiilor, la nivelul aparatelor senzoriale, în special al ochilor, sau la nivelul sistemului nervos și al meningelor.

Prognosticul. În general prognosticul tulburărilor hemoragice din scorbut este relativ favorabil, în special la copii și tineri, tulburările fiind reversibile după tratament intens cu vitamină C.

Capacitatea de muncă este redusă. Muncile grele la temperaturi ridicate, precum și exercițiile violente favorizează apariția accidentelor hemoragice. După tratament, capacitatea de muncă crește și ameliorarea se face rapid. Muncile în mediu toxic, care duc la hipofuncție medulară cu trombopenie, și se supraadaugă la tulburările de fragilitate capilară, constituie o contraindicație absolută la acești bolnavi.

Scanned with OKEN Scanner

Profilaxia carenței de vitamină C trebuie făcută ori de cîte ori se bănuiește posibilitatea acestei hipo- sau avitaminoze, datorite, pe de o parte, unui regim sărac sau, pe de altă parte, unei lipse de utilizări sau pierderi de acid ascorbic. Aceasta se poate face înainte de apariția tulburărilor clinice, determinînd ascorbinemia, sau efectuînd proba colorată intracutanată Ritter (reducerea acidului ascorbic prin 2-6-diclorfenolindofenol). Autorii sovietici au arătat că măsura profilactică cea mai importantă este pregătirea pe scară largă a ceaiului din ace de conifere, sau din mazăre încolțită. Dozele profilactice de acid ascorbic, după acești autori, sînt de 3 categorii: mici, mijlocii și mari. Doza mică (20 — 25 mg pe zi) apără de scorbut, doza mijlocie (60 — 70 mg) asigură necesitatea zilnică de vitamină C, iar doza mare (70 — 80 mg) reprezintă doza optimă pentru un om sănătos cu activitate obișnuită.

Profilaxia trebuie făcută și în raport cu tulburările gastrice sau intestinale (anaclorhidrie, diaree, enterite), care fac ca acidul ascorbic din alimente să nu poată fi utilizat

Tratamentul curativ se face, în primul rînd, prin administrarea unei diete echilibrate, care să aducă cantitatea necesară de vitamină C în raport cu diferitele stări fiziologice sau patologice. În cazul tulburărilor de resorbție și utilizare, trebuie făcut tratamentul concomitent al afecțiunilor gastrice și intestinale amintite.

Tratamentul specific trebuie făcut cu doze curative de acid ascorbic, care trebuie să fie de 5 — 10 ori mai mari decît cifra necesară zilnic pentru omul sănătos, adică de 300—600 mg pe zi.

Autorii sovietici au arătat că doza curativă zilnică de acid ascorbic este de 300 mg, dacă se administrează intravenos. Tratamentul trebuie continuat pînă cînd organismul devine saturat în acid ascorbic, adică pînă cînd 50 — 70% din acidul ascorbic administrat este eliminat pe cale urinară.

În sfîrșit, cînd, pe lîngă carența de vitamină C și tulburările hemoragice de origine capilară se asociază și un grad de anemie, sînt indicate și transfuziile de sînge, precum și administrarea preparatelor de fier.

Tulburări hemoragice prin carență de vitamină P. Szent-György a arătat că, atît sucul de lămîie, cît și preparatele de ardei sînt mai eficace în tulburările hemoragice de origine capilară, decît vitamina C pură. El a admis ipoteza că această acțiune este datorită altui factor nutritiv, indispensabil menținerii integrității capilarelor, diferit de vitamina C. S-au izolat ulterior mai multe substanțe, care au fost cuprinse sub denumirea de vitamină P (vitamina de permeabilitate a capilarelor). Aceste substanțe sînt heterozizi ai polifenolilor, aparținînd flavonelor; cei mai importanți sînt rutina, epicatecolul, esculina, hesperidina, eriodictiozidul și cvercitina.

Simptomele tulburărilor capilare prin carență de vitamină P, sau de vitamine din grupul P, se manifestă printr-o scădere a rezistenței capilarelor; apare o fragilitate crescută a peretelui capilar și uneori, concomitent, o permeabilitate crescută a peretelui capilar pentru albumine. În urma acestor tulburări se notează edeme și hemoragii. Hemoragiile cele mai frecvente sînt hematuriile, hemoragiile retiniene și, uneori, enteroragiile și gastroragiile.

Examenele de laborator. Se caracterizează, ca și în carența de vitamină C, pe de o parte prin date pozitive: apariția de fragilitate capilară la toate testele (stază, înțepătură, ventuză manometrică) și, pe de altă parte, prin date negative: absența de modificări ale hemogramei, precum și absența de modificări cantitative și calitative trombocitare și ale procesului de coagulare.

Diagnosticul tulburărilor hemoragice prin carență de vitamină P se face în special pe datele anamnestice, care arată lipsa în dietă a alimentelor bogate în vitamină P, și prin existența testelor de fragilitate capilară. De cele mai multe ori, carența de vitamină P se asociază cu carența de vitamină C.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferențial trebuie făcut în primul rînd cu carența de vitamină C, adică cu fragilitatea capilară de tip scorbutic.

Formele clinice sînt 2: cea dintîi este caracterizată prin predominarea permeabilității seroase a capilarelor, iar a doua, prin prezența hemoragiilor.

Etiologia tulburărilor hemoragice prin carență de vitamină P este în legătură cu deficitul primitiv prin lipsă de aport alimentar de vitamină P, sau secundar, prin lipsa de utilizare a vitaminei P adusă de alimente, din cauza existenței unor tulburări gastrice (gastrită atrofică anaclorhidrică, anaclorhidrie, gastrectomie, neoplasm gastric).

Patogenie. Acțiunea vitaminei P asupra troficității capilarelor este asemănătoare cu a vitaminei C.

Evoluția tulburărilor hemoragice prin carență de vitamină P este progresivă, ducînd uneori la manifestări serioase.

Complicațiile sînt în special în raport cu localizarea hemoragiilor: la nivelul sistemului nervos senzorial, sau al rinichilor.

Prognosticul este de asemenea rezervat, în raport cu aceeași localizare, retinopatia hemoragică putînd evolua și duce la accidente grave.

Tratamentul trebuie făcut, pe de o parte, prin administrarea de alimente bogate în vitaminele P, pe de altă parte, prin îngrijirea tulburărilor gastrice, care duc la neutilizarea acestui grup de vitamine și, în sfîrșit, prin administrarea de vitamină P sub formă de rutin. Administrarea acesteia, simplă sau asociată cu vitamina C, este folosită cu succes, atît în profilaxia, cît și în tratamentul accidentelor hemoragice de origine vasculară, atît la diabetici, cît și la hipertensivi.

Tulburări hemoragice prin carență de vitamină E. Vitamina E, cunoscută ca factor alimentar liposolubil, se găsește în uleiul de plante și este indispensabilă pentru ca sarcina să decurgă normal, așa cum s-a arătat recent. Ea are și acțiune asupra troficității peretelui capilarelor, în absența ei apărînd fragilitatea peretelui capilarelor și tulburări hemoragice.

Simptome. Manifestările hemoragice de origine capilară, prin carența de vitamină E, sînt relativ frecvente, mai ales în patologia feminină. Ele apar în urma unei carențe primitive și îndelungate, prin lipsă de aport alimentar de vitamină E și, deseori, prin carență secundară datorită unei lipse de utilizare, în cazurile de insuficiență hepatică latentă sau manifestă.

În aceste cazuri apar, pe de o parte, meno- și metroragii și deseori hemoragii cutanate, mai ales sub formă de echimoze spontane, sau după traumatisme minime.

Examenele de laborator arată prezența probelor de fragilitate capilară. Atunci cînd carența este secundară unei insuficiențe hepatice, și deseori consecința unei inflamații a căilor biliare, testele de insuficiență hepatică sînt pozitive.

Diagnosticul tulburărilor hemoragice prin carența de vitamină E se face, pe de o parte, pe baza datelor anamnestice care arată, fie o dietă săracă în alimente care conțin vitamină E, fie existența unor tulburări hepatice. El este întemeiat, de asemenea, pe existența testelor de fragilitate capilară și absența carenței de vitamină C și P. Diagnosticul diferențial se face cu celelalte tipuri de sindrome hemoragice (de origine trombocitară sau de coagulare).

Formele clinice sînt 2: în cea dintîi tulburarea hemoragică este localizată la nivelul organelor genitale (meno- și metroragii), iar în a doua coexistă hemoragii cutanate, sau la nivelul viscerelor.

Etiologia sindromelor hemoragice prin carență de vitamină E este în raport, fie cu o carență primitivă prin lipsă de aport alimentar în vitamină E, fie urmarea unei carențe secundare, prin lipsă de utilizare în urma unor tulburări hepatice.

Scanned with OKEN Scanner

Patogenie. Se ştie că există 3 vitamine E, α-, β- şi γ-tocoferol şi că acestea, în afară de acţiunea lor bine cunoscută asupra organelor sexuale, au şi rol în fiziopatologia sistemului neuro-muscular. Recent, s-a demonstrat că vitamina sau vitaminele E au o deosebită eficacitate, în unele sindrome hemoragice, carenţa vitaminei E ducînd la alterarea peretelui capilarelor. Acţiunea lor se exercită, fie direct asupra rezistenţei capilarelor, fie indirect, împotriva acţiunii fragilizante a foliculinei. Se admite că vitamina E îşi exercită acţiunea sa capilarotrofică prin intermediul celulelor Rouget, mărindu-le tonusul şi protejînd totodată vitaminele C şi P.

Evoluţia tulburărilor hemoragice prin carenţă de vitamină E este, în general, progresivă în lipsa tratamentului adecvat.

Prognosticul acestor tulburări hemoragice este deseori rezervat, ele putînd duce, pe de o parte, la hemoragii abundente, mai ales uterine, la anemie gravă sau, în urma localizării lor la nivelul sistemului nervos sau senzorial, la accidente grave, deseori ireversibile. Capacitatea de muncă este diminuată, mai ales la femeile cu meno- şi metroragii.

Profilaxia trebuie făcută prin administrarea unui regim bogat în alimente care conţin vitamină E şi prin tratamentul tulburărilor de insuficienţă hepatică.

Tratamentul trebuie făcut prin prescrierea unui regim bogat în vitamină E şi prin administrarea vitaminei E, atît pe cale bucală, cît şi în injecţii. Fiolele de vitamină E conţin 1 cg, sau 3 cg şi se pot administra pînă la 15 cg zilnic. Cînd carenţa de vitamină E este o manifestare secundară a insuficienţei hepatice, trebuie făcut tratamentul adecvat în raport cu această insuficienţă.

SINDROME HEMORAGICE DE ORIGINE CAPILARĂ PRIN FACTORI CAPILAROTOXICI

Aceste sindrome hemoragice de origine capilară, datorite acţiunii unor factori capilarotoxici, sînt deseori întîlnite. De cele mai multe ori, aceşti factori capilarotoxici sînt de origine exogenă şi, mai rar, endogenă.

Factorii capilarotoxici sînt foarte numeroşi, dar schematic ei pot fi împărţiţi în 6 mari categorii:

— factori fizici;
— factori chimici;
— factori infecţioşi;
— factori alergici;
— factori imunologici;
— factori disglobulinemici.

Factorii fizici pot să producă, după cum se ştie, de la o hiperemie trecătoare, pînă la apariţia unei leziuni capilare, cu transsudate seroase sau hemoragice. Este vorba, fie de căldură sau frig, fie de razele solare sau iradiaţiile artificiale, ca razele ultraviolete sau razele Roentgen.

Factorii chimici. Alterarea pereţilor capilarelor cu fragilizarea lor poate să fie deseori consecinţa acţiunii unor factori toxici de origine chimică sau medicamentoasă. Se cunoaşte în special alterarea peretelui capilarelor cu apariţia de hemoragii după administrarea de chinină, mercur şi săruri mercuriale, bismut, precum şi prin acţiunea veninului de viperă, de crotal şi chiar după veninul de viespe, albină şi alte insecte.

Accidentele hemoragice sînt relativ frecvente după intoxicaţia cu iod, care duce la vasodilataţie cu hiperpermeabilitatea pereţilor capilarelor şi secreţie abundentă nazală, lacrimală, bronşică şi, cîteodată, la apariţia de hemoragii. Accidente hemoragice de origine capilară se pot observa şi după intoxicaţia cu arsenic în tratamentul luesului, precum

și în cursul tratamentului reumatismului cu săruri de aur. În acest ultim caz, apar în special hematurii și hemoragii cutanate. De asemenea, sărurile mercuriale pot produce deseori alterări capilare, cu apariția de hemoragii mai ales la nivelul mucoaselor (gingivoragii, gastro- și enteroragii) și la nivelul viscerelor (hematurii).

Intoxicația azotemică cronică din cursul sclerozei renale produce deseori alterări capilare. Este cunoscut faptul că bolnavii cu azotemie cronică prezintă, pe de o parte, teste pozitive de fragilitate capilară și, pe de altă parte, frecvente manifestări hemoragice, atît la nivelul pielii (echimoze), cît și la nivelul mucoaselor și viscerelor.

În insuficiența hepatică cu toxemia consecutivă, manifestările hemoragice prin fragilitate capilară sînt extrem de frecvente și deseori foarte grave. În acest caz, testele de fragilitate capilară sînt intens pozitive. Uneori numai staza făcută pentru luarea tensiunii arteriale și aplicarea unui garou pentru flebopuncție duc la apariția de numeroase peteșii la antebrațul respectiv. Flebopuncțiile sînt deseori greu de realizat, din cauza fragilității peretelui vascular, iar injecțiile subcutanate sau intramusculare duc deseori la apariția de hematoame. Manifestările hemoragice în aceste cazuri sînt constante și deseori impresionante. Bolnavii sînt acoperiți de echimoze recente sau vechi, a căror vîrstă se deosebește după culoarea pigmentării lor. Apar deseori hematoame subcutanate sau intramusculare, sau hemoragii diferite (epistaxis, gingivoragii, hemoragii conjunctivale), precum și manifestări hemoragice, atît la nivelul seroaselor (meninge, pleură, pericard), cît și al mucoaselor și viscerelor (gastro-enteroragii, hematurii, metroragii).

Factorii infecțioși. Fragilitatea capilarelor cu manifestări hemoragice poate să apară și sub acțiunea unor factori infecțioși capilarotoxici, care duc la alterarea peretelui capilar. Aceste leziuni capilare, întovărășite de manifestări hemoragice, apar mai ales în cursul septicemiilor meningococice, streptococice acute sau lente, în cursul tifosului exantematic, scarlatinei, febrei tifoide și variolei. Uneori, leziunile capilarelor sînt extrem de intense, ducînd la alterarea endoteliului. În septicemia cu meningococ poate să apară uneori o formă fulgerătoare de purpură de origine capilară, cunoscută sub numele de sindromul Waterhouse-Friederichsen. În tifosul exantematic, manifestările hemoragice pot fi destul de întinse, iar exantemul poate fi peteșial sau echimotic. Pot să apară, în același timp, hemoragii la nivelul seroaselor (lichidul cefalorahidian devine hemoragic sau xantocromic) și al viscerelor (hematuria este în special frecventă).

Fig. 73 — Metarteriolă și capilar în tifosul exantematic, cu alterarea celulelor endoteliale, tumefiate și palid colorate. Hemoragie pericapilară.

Factorii alergici. Purpura alergică prin leziuni capilare este caracterizată prin apariția de erupții purpurice cutanate cu hemoragii la nivelul mucoaselor și cu fenomene anafilactice sau alergice, cu fragilizarea peretelui capilar și cu testele de coagulare și trombocitare normale.

Acest sindrom a fost descris prima dată de către Schönlein, în 1839, sub numele de pelioză reumatismală; apoi de către Hennoch sub

numele de purpură abdominală, iar Frank i-a dat denumirea de toxicoză capilară hemoragică; în sfîrşit, i s-a mai dat numele de purpură reumatoidă sau anafilactoidă.

Simptome. Tulburările apar de cele mai multe ori la copii, adolescenţi şi tineri. Ele se întîlnesc mai ales la femei.

Debutul se face de obicei prin apariţia de stare subfebrilă, tulburări digestive nespecifice şi dureri articulare sau musculare. Alteori, debutul poate să fie violent, caracterizat prin stare febrilă ridicată şi dureri articulare vii, cu tumefacţii articulare, sau prin dureri abdominale putînd da loc la confuzii cu abdomenul acut.

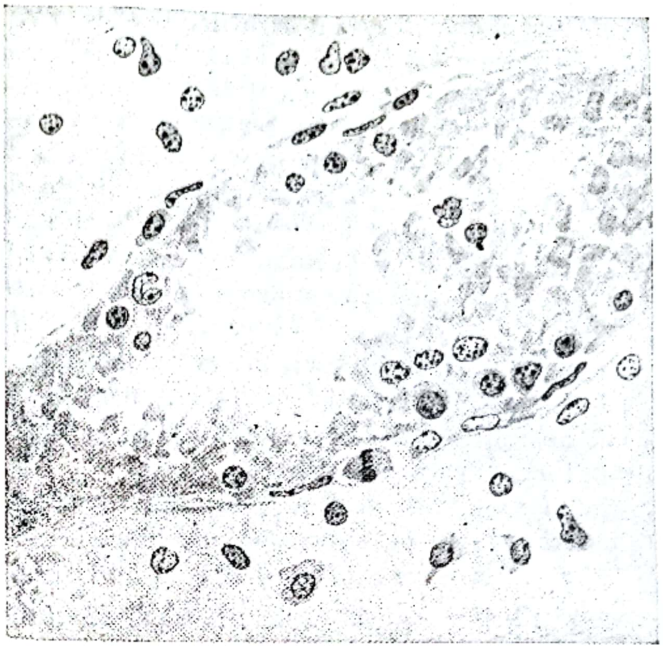


Fig. 74 — Vas sanguin în tifosul exantematic, cu celulele endoteliale alterate; una din celule este în mitoză. În interiorul vasului un tromb.

1) Erupţia purpurică este caracteristică; ea apare de cele mai multe ori după manifestările prodromale constituind mai rar prima manifestare aparentă a bolii. Erupţia purpurică este localizată aproape totdeauna simetric la membrele inferioare şi în special pe faţa anterioară a gambelor şi în jurul genunchilor. Mai rar erupţia purpurică se observă în părţile declive, la baza toracelui, la nivelul lombelor şi peretelui abdominal.

În afară de această topografie specială, elementele hemoragice au şi aspect caracteristic. Ele sînt formate, în general, din elemente hemoragice de dimensiuni aproape egale, cît o gămălie de ac sau un bob de linte şi centrate de cele mai multe ori de un folicul pilos. Aceste elemente izolate sînt deseori papulo-hemoragice, sau se găsesc pe zone mari, întinse de plăci urticariene. De aceea boala a fost deseori numită purpură urticariană. Adesea, aceste elemente papulo-hemoragice, centrate de un folicul pilos, au un aspect zis în cocardă, clar la centru, roşu la periferie.

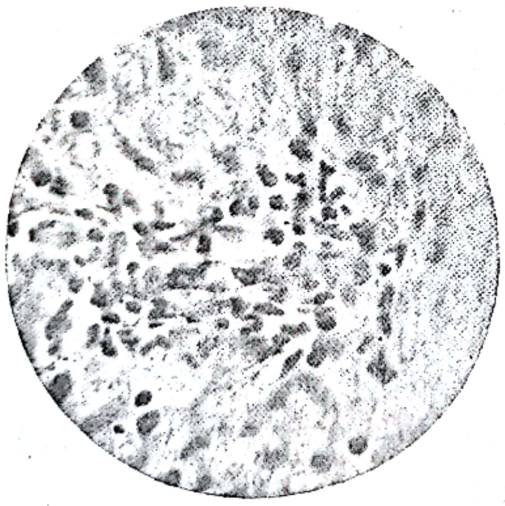


Fig. 75 — Capilar sanguin în tifosul exantematic, la nivelul bulbului. Edem în spaţiul pericapilar. Elemente sanguine (hematii şi leucocite) pericapilare.

2) A doua manifestare caracteristică este apariţia de dureri *articulare* de intensitate diferită, întovărăşite de tumefacţii articulare. Tumefacţia este datorită apariţiei unui transsudat intraarticular, existînd de cele mai multe ori la nivelul genunchilor şoc rotulian. Prin puncţie articulară se extrage un lichid cu caracter transsudativ, uneori hemoragic. Manifestările articulare sînt simetrice, întîlnindu-se de cele mai multe ori la genunchi, glezne şi mai rar la pumn sau coate.

3) *Simptomele abdominale* sînt fruste în cazurile obişnuite. De cele mai multe ori, este vorba numai de dureri spontane sau la presiune în flancuri, de-a lungul colonului ascendent şi des-

cendent; dimpotrivă, în cazurile zise de purpură abdominală Hennoch manifestările sînt grave, fiind vorba de dureri abdominale violente, cu localizare maximă în flancuri şi cu enteroragii şi melene.

În cazurile de purpură reumatoidă de tip Schönlein, starea generală nu este alterată, temperatura este normală sau foarte puţin ridicată, singurele manifestări fiind cele hemoragice şi articulare. Dimpotrivă, în cazurile de purpură abdominală Hennoch aspectul este deseori dramatic: starea generală este alterată, apare facies peritoneal, durerile abdominale sînt extrem de vii şi în urma hemoragiei intestinale apare şi anemie, mai mult sau mai puţin gravă. Mai rar pot să apară hematurii, datorită unei nefrite hemoragice.

Examene de laborator. Testele de fragilitate capilară sînt totdeauna pozitive, atît semnul stazei, cît şi semnul înţepăturii sau ciocanului; dimpotrivă, trombocitele sînt normale, atît cantitativ, cît şi calitativ. Există însă forme mixte cu trombopenie concomitentă. Leucocitele sînt în general scăzute ca număr, iar în formulă se găseşte deseori neutropenie cu eozinofilie.

Diagnosticul se pune, atît pe datele anamnestice care arată existenţa unor tulburări alergice, cît şi pe aspectul clinic şi existenţa testelor de fragilitate capilară.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut în primul rînd cu toate sindromele hemoragice de origine capilară, datorite altor factori, toxiinfecţioşi, fizici, hormonali sau nutritivi.

Formele clinice. Se poate spune că există 2 forme clinice: cea dintîi, şi cea mai frecventă, este purpura reumatoidă de tip Schönlein, caracterizată prin existenţa erupţiei purpurice şi a manifestărilor articulare; a doua formă, mai rară şi mai gravă, purpura de tip Hennoch, este caracterizată prin apariţia tulburărilor hemoragice intestinale.

Etiologie. Au fost incriminaţi 3 factori, unul infecţios (tuberculoza, luesul), altul alergic şi în ultimul timp unul imunologic.

Patogenie. În purpura reumatoidă este vorba de fragilizarea peretelui capilar şi nu de tulburări trombocitare cantitative sau calitative, sau plasmatice ale factorilor de coagulare.

Aceste tulburări sînt datorite unui mecanism alergic, cu acţiune asupra peretelui capilar care duce la hiperpermeabilitatea seroasă sau hemoragică a acestuia. Agentul alergizant poate fi de origine externă sau internă, exo- sau endogen, şi poate fi de natură diferită, infecţioasă sau toxică, medicamentoasă sau alimentară.

Cercetări recente au arătat că în unele forme de sindrom Schönlein-Hennoch, se poate pune în evidenţă, în serul bolnavilor, un factor capilarotoxic fixat pe fracţiunea gama-globulinică (gama-globulinele fiind întotdeauna crescute, existînd şi o hiperprotidemie totală). Pentru aceste motive, unele forme ale acestui sindrom sînt socotite de origine imunologică.

Anatomie patologică. Biopsiile cutanate făcute în aceste cazuri arată leziuni de mică importanţă.

Ele au fost descrise sub numele de pericapilarită diapedetică. Nu se găsesc leziuni trombotice intracapilare, nici leziuni ale peretelui, ci numai leziuni pericapilare cu infiltrate celulare şi hemoragii.

Evoluţia se face, în general, prin puseuri cu durată de 2 sau mai multe săptămîni separate prin perioade de acalmie.

Complicaţiile cele mai frecvente sînt hemoragiile digestive şi mai rar cele renale. Uneori, bolnavii prezintă concomitent, atît manifestări cutanate şi articulare, cît şi digestive sau renale; acestea sînt formele cele mai grave. În mod excepţional pot să apară hemoragii meningiene.

Scanned with OKEN Scanner

Prognosticul este rezervat chiar în formele obișnuite, putînd uneori să apară manifestări hemoragice.

Capacitatea de muncă este însă de cele mai multe ori diminuată. Bolnavii și în special bolnavele tolerează greu frigul, căldura, ortostatismul, oboseala și deviațiile de la regimul alimentar. În aceste condiții, erupțiile hemoragice se accentuează.

Tratamentul trebuie să fie în legătură cu factorul etiologic; cînd există focare de infecție (dentare, amigdaliene) și tulburări alergice din cauza lor, trebuie să se facă asanarea acestor focare, sau să se facă desensibilizarea organismului prin vaccinuri (autovaccin, stockvaccin, anatoxină). Cînd etiologia tuberculoasă este demonstrată, se poate face, fie tuberculinoterapie, fie tratament cu antibioticele specifice. Trebuie știut însă că pot să apară sindrome de tip Schönlein-Hennoch după antibiotice (streptomicină, penicilină uleioasă). Cînd factorul etiologic este luesul, tratamentul antiluetic trebuie făcut prudent, apărînd tulburări alergice de tip Schönlein-Hennoch după tratamentul arsenical.

Tratamentul trebuie făcut, pe de o parte, prin desensibilizare generală (antihistaminice de sinteză) și, pe de altă parte, prin substanțe capilarotrofice, care să mărească rezistența capilarelor (vitamina C, P, E).

Dat fiind mecanismul alergic sau uneori imunologic prin autoanticorpi împotriva endoteliului capilarelor, tratamentul corticoid dă cele mai bune rezultate și este cel mai indicat. El poate fi făcut cu corticotrofină, cortizon sau delta-cortizon. Sub acest tratament se modifică mecanismul alergic sau imunologic, scad protidemia și gama-globulinemia, iar accidentele hemoragice scad sau dispar.

Factori disglobulinemici. În ultimul timp au fost publicate mai multe cazuri de purpură, al căror mecanism patogenic a fost pus în legătură cu o stare de hiperglobulinemie (sindromul Waldenström).

Este vorba de o purpură cronică, cu puseuri evolutive, caracterizată prin apariția de mici peteșii pe gambe și existența unor macule, sechele ale puseurilor anterioare. De cele mai multe ori, semnul stazei este pozitiv, iar timpul de coagulare, timpul de sîngerare și numărul de trombocite sînt normale. În plasmă însă se găsește o creștere importantă a globulinelor, aparținînd mai ales fracțiunii gama. Această purpură este socotită ca o tulburare secundară, consecința unei atingeri funcționale a sistemului reticulo-histiocitar, cu hiperglobulinopoeză. În toate cazurile publicate este notată existența acestei disproteinemii cu hiperglobulinemie și uneori cu paraproteinemie.

În ultimul timp s-a emis ipoteza că este vorba de o reticuloză reactivă, care produce disproteinemie și paraproteinemie, cu formarea unui endoalergen secundar. Acest alergen determină, ca și în telangiectaziile hepatopatiilor cronice, o alterare a vaselor, care face să apară purpura.

Disglobulinemia este caracterizată uneori prin existența de crioglobuline.

Disproteinemia se întovărășește uneori de hipocolesterolemie și rareori de proteinurie Bence-Jones.

III. SINDROME HEMORAGICE PRIN TULBURĂRI DE COAGULARE

FACTORII DE COAGULARE

Coagularea constituie unul dintre cele mai importante, și în același timp mai complexe procese biologice. Ea este consecința a numeroase și complicate reacții, în parte cunoscute, în parte încă necunoscute, atît de origine enzimatică, cît și stoikiometrică.

În stare fiziologică, sîngele rămîne fluid în vase, în virtutea unor mecanisme care împiedică coagularea. Scos din vase, el se coagulează, formînd cheaguri care se retractă

Scanned with OKEN Scanner

și expulzează serul. Sîngele capilar se coagulează mult mai repede decît sîngele care este recoltat prin puncție venoasă. Coagularea este de origine plasmatică și trombocitară, eritrocitele și leucocitele neavînd nici un rol activ.

Coagularea sîngelui rezultă din insolubilizarea unei proteine plasmatice, fibrinogenul, care se transformă în fibrină.

După concepția veche a lui Morawitz, procesul de coagulare se îndeplinea în 2 faze și era rezultatul acțiunii a 4 factori:

protrombină + trombokinază + calciu = trombină

și

fibrinogen + trombină = fibrină.

Din acești 4 factori, 3 sînt constituenți ai plasmei (protrombina, fibrinogenul și calciul), iar trombokinaza, un constituent celular elaborat de trombocite, adică o enzimă analogă, după Morawitz, enterokinazei.

Această primă concepție a procesului de coagulare a fost de nenumărate ori modificată și amplificată, pentru ca să se ajungă acum la o concepție mult mai complexă a procesului de coagulare, care se produce nu în 2 ci în 3 etape esențiale, și la care intervin nu numai 4 factori, ci mult mai mulți, unii esențiali, alții accesori.

În concepția actuală există, schematic, 3 etape ale procesului de coagulare.

În prima etapă se realizează tromboplastina:

tromboplastinogen + tromboplastinogenază = tromboplastină.

În a doua etapă se elaborează trombina:

protrombină + tromboplastină + Ca^{++} + accelerator = trombină.

În a treia etapă se realizează fibrina:

fibrinogen + trombină = fibrină.

Tromboplastinogenul Quick a fost izolat din plasma lipsită de trombocite, după centrifugare. El a fost denumit globulină antihemofilică sau factor VIII și este deficitar în hemofilia clasică sau majoră. S-a arătat că este o euglobulină, termolabilă, distrusă la 56° și care precipită la pH = 5,5. Se găsește în fracțiunea I Cohn, care conține și fibrinogenul. Cercetările electroforetice au arătat că este vorba de o γ-globulină care se consumă în cursul coagulării și nu se regăsește în ser.

Tromboplastinogenul își conservă activitatea și după desicație și poate fi injectat în scop terapeutic, pe cale intravenoasă, fără să apară tulburări de sensibilizare.

Injecția intravenoasă de 200 mg din această globulină antihemofilică, scade timpul de coagulare de la 50 de minute la 10 minute, timp de 6 ore, rezultat identic cu cel care se obține după injectarea de 100 ml de sînge proaspăt.

Cercetări noi au arătat existența și a altor factori în afară de factorul VIII sau *A*, responsabil de hemofilia clasică, sau hemofilia *A*. Este vorba de factorul IX sau *B*, responsabil de hemofilia *B*. Acesta este o β-globulină și se găsește în ser și după coagularea sîngelui. Factorul *B*, spre deosebire de factorul *A*, se adsoarbe pe sulfat de bariu. El a fost denumit și *Christmas factor*, după numele bolnavului, iar după alți autori, *P.T.C. factor*.

Recent, s-a mai descris al treilea factor plasmatic, factorul *C* sau *X*, responsabil de apariția unei hemofilii denumită de tip *C*. Acest factor *C* sau *X*, pare să fie sintetizat de ficat sub influența vitaminei K și se găsește în fracțiunea a IV-a Cohn. El persistă timp îndelungat în ser și după coagulare.

În plasma normală, factorii tromboplastici *A*, *B*, *C*, sau VIII, IX și X, se găsesc sub formă inactivă; ei devin activi în prezența tromboplastinogenazei trombocitare și dau naștere tromboplastinei sanguine active. Deficitul lor determină hemofilia de tip *A*, *B* și *C*, iar deficitul factorului trombocitar, sau al tromboplastinogenazei, ca în trombopeniile grave și trombopatii, determină apariția așa-zisei pseudohemofilii.

Scanned with OKEN Scanner

Uneori însă, apariţia de hemofilie de tip *A*, *B* sau *C* nu este datorită unui deficit de tromboplastinogen *A*, *B* sau *C*, ci inactivării factorilor tromboplastici printr-o antitromboplastină lipidică.

Tromboplastinogenaza este o enzimă trombocitară care acţionează asupra tromboplastinogenului sau factorilor plasmatici, precursori inactivi ai tromboplastinei. Elaborarea de tromboplastinogenază de către trombocite se face în momentul cînd acestea sînt aglutinate sub acţiunea trombinei.

Distrugerea trombocitelor liberează 3 factori, care intervin direct în coagulare.

În primul rînd, este vorba de un factor fosfolipidic termostabil, care aparţine funcţiei tromboplastice şi care, în contact cu tromboplastinele tisulare şi cu factorii plasmatici, determină formarea de tromboplastină.

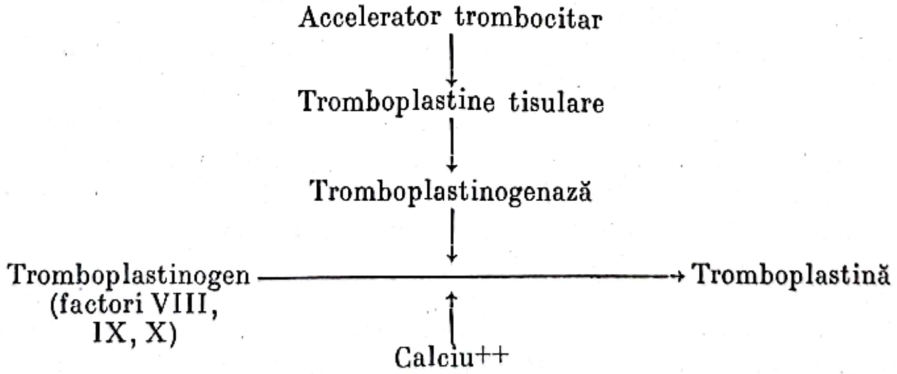
Factorul trombocitar potenţializează tromboplastinele tisulare, care devin tromboplastină rapidă şi, se poate spune, tromboplastinogenaza adevărată.

Tromboplastina rezultă din interacţiunea şi activarea factorului sau factorilor plasmatici (tromboplastinogen), cu factorul trombocitar (tromboplastinogenaza).

Ea se găseşte în toate ţesuturile, dar în special în creier şi plămîn, precum şi în lapte, salivă şi urină. Din punct de vedere chimic, există în mod esenţial 2 tromboplastine: una care se găseşte în extractele alcoolice şi alta, în extractele apoase de ţesuturi. Prima este termostabilă, de natură lipidică, a doua, termolabilă şi de natură protidică. Prima este un fosfolipid de tip cefalină, iar a doua rezultă din unirea cefalinei cu proteina, fiind deci o proteină conjugată sau o lipoproteină.

Proteina tromboplastică se găseşte în cea mai mare cantitate în plămîn, ea fiind extrem de activă, 1 gamma de produs fiind suficient pentru a activa 15 gamma de protrombină în 20 de minute, la 30°. Ea ar fi compusă din particule cu greutate moleculară de 167 000 000, iar microscopul electronic arată prezenţa de sferule, cu un diametru de 80—120 milimicroni. Fracţiunea lipidică este constituită de colesterol şi fosfolipide (lecitină, cefalină etc.).

Tromboplastina este considerată acum ca o enzimă proteolitică, acţionînd asupra protrombinei, trombina fiind un produs de proteoliză. Alţi autori consideră că tromboplastina, fără să fie ea însăşi proteolitică, ar activa o enzimă proteolitică, care există în plasma circulantă, sub forma unui precursor. Schematic, etapa I a coagulării, sau tromboplastinoformarea, este, în această concepţie, următoarea:



Protrombina este precursorul inactiv, care, în prezenţa ionilor de calciu, sub influenţa tromboplastinei şi a factorilor acceleratori, este convertită în trombină.

Ea este o glucoproteină şi conţine 4,5 % glucide. Produsul cel mai pur izolat conţine 14,49% azot, 48,5% carbon, 7,31% hidrogen.

Protrombina pură are 1 500 de unităţi internaţionale pe mg de pulbere uscată; unitatea internaţională este unitatea de protrombină care duce la conversiunea trombinei, coagulînd 1 ml fibrinogen-standard în 15 secunde la 28°. Plasma umană normală conţine 300 de unităţi

Scanned with OKEN Scanner

internaţionale pe ml. Protrombina se găseşte în fracţiunea a III-a Cohn, este termolabilă, fiind distrusă la o temperatură care depăşeşte 37°.

Se admite în general că aproximativ 80% din protrombină se distruge şi se reface zilnic, refacerea făcîndu-se foarte rapid, uneori la 4 ore după administrarea de vitamină K.

Protrombina este elaborată în cea mai mare parte de ficat.

Factorii acceleratori plasmatici şi trombocitari. Quick a arătat, în 1945, că protrombina nu este o substanţă unică, ci un complex format din 3 factori: factorul *B* fiind protrombina clasică, factorul *A* dispare repede în plasma oxalatată şi *C*, factorul labil.

Cercetările recente au arătat că aşa-zisa protrombină *A* corespunde în realitate cu factorul labil şi cu ceea ce s-a descris într-un timp sub numele de plasma-accelerator globulină. Ea a fost identificată cu ceea ce este denumit acum factorul V, sau proaccelerina. Acest factor se găseşte numai în plasma proaspătă, fiind foarte labil şi dispărînd din plasma conservată. El este precursorul inactiv al factorului VI, sau accelerina. Existenţa acestui factor a fost demonstrată prin separarea sa de protrombină, după filtrarea plasmei pe filtru de amiantă.

Proaccelerina inactivă este transformată în factorul VI activ sau accelerină de către tromboplastină, în prezenţa ionilor de calciu şi a trombinei. Accelerina acţionează asupra protrombinei, jucînd rolul de factor activator al trombinoformaţiei.

Factorul V este o proteină labilă, distrusă la 56° şi solubilă în apă distilată. Distrugerea acestui factor după conservare explică prelungirea timpului de protrombină în plasma veche. El constituie deci un activator plasmatic indispensabil activării protrombinei. El n-ar fi însă decît o proenzimă, care nu intervine asupra protrombinei decît după ce ea însăşi a fost transformată în factor VI. Acesta se formează autocatalitic, rezultînd din reacţia în care intervin factorul V, protrombina, tromboplastina şi calciul, tromboplastina jucînd rol în activarea factorului V şi nu în activarea protrombinei.

S-a demonstrat că factorul V scade în afecţiunile hepatice, ca şi în leziunile experimentale hepatice. S-a arătat, de asemenea, că sinteza sa se face în parte în ficat şi că ea nu este legată de acţiunea vitaminei K. Un nou factor de coagulare, factorul VII, cu acţiune de accelerare a conversiunii protrombinei în trombină, a fost descris de Alexander.

Acest factor, factorul VII, sau convertina, se extrage din serul proaspăt, pe cînd plasma nu conţine decît proconvertină inactivă. Se admite că factorul VII este foarte stabil. El poate fi găsit, atît în plasma uscată, cît şi în serul învechit. La ultraviolete, spectrul său este deosebit de cel al factorului V.

Acest factor potenţializează foarte mult acţiunea tromboplastinei asupra protrombinei. Sinteza sa se face la nivelul ficatului, scăzînd, atît în afecţiunile hepatice umane, cît şi la animalele cu leziuni experimentale. S-a arătat, de asemenea, că sinteza proconvertinei se face sub influenţa vitaminei K. În sfîrşit, s-a demonstrat că dicumarolul atinge mai precoce şi mai intens sinteza proconvertinei, decît a protrombinei. Transformarea proconvertinei în convertină activă se face sub influenţa tromboplastinei şi în prezenţa ionilor de calciu.

S-a demonstrat în ultimul timp, că în afară de aceşti 2 factori plasmatici, accelerina şi convertina, care intervin în activarea procesului de transformare a protrombinei în trombină, intervine şi un factor accelerator de origine trombocitară. Acesta a fost descris de Ware şi Seegers, fiind vorba de un factor hidrosolubil, o proteină termolabilă şi care acţionează ca accelerator al conversiunii protrombinei în trombină.

Calciul. În procesul de coagulare ia parte numai calciul difuzibil, sub formă de ioni de calciu, pe cînd forma nedifuzibilă, legată de proteine, este inactivă.

Pentru coagulare trebuie să existe o concentraţie moleculară optimă a calciului, care variază în limite destul de mari. S-a ajuns la concluzia că concentraţia optimă de calciu pentru coagularea sîngelui, sau a plasmei, este practic egală cu cea care se găseşte în sîngele circulant. Coagularea se produce totuşi şi în concentraţii mai joase, în special dacă cantitatea

Scanned with OKEN Scanner

de tromboplastină este crescută. Conversiunea protrombinei în trombină este optimă la concentrația 2,5 miliosmoli de calciu. Această acțiune nu este de loc specifică, putînd foarte bine să fie observată și în prezența stronțiului, și în grad mai mic, în cea a magneziului.

S-a arătat că toți cationii bivalenți (Sr, Mg) pot, într-o anumită zonă de concentrație, să joace *in vitro* rolul calciului.

Ionii de calciu catalizează și transformarea proconvertinei în convertină, precum și elaborarea tromboplastinei din factorii plasmatici, sub influența factorului trombocitar. Astfel, se poate spune că ionii de calciu catalizează toate fazele coagulării.

Trombina este o enzimă proteolitică denumită și fibrinferment sau trombază. Ea scindează proteolitic molecula de fibrinogen în fibrină insolubilă și într-o globulină solubilă. Trombina lipsește din sîngele circulant și apare numai în cursul coagulării, în urma acțiunii factorilor menționați: protrombină, accelerină, convertină, calciu și tromboplastină.

Molecula de trombină este mai mică decît cea de protrombină. Greutatea sa moleculară este de numai 75 000. Membranele lasă să treacă trombina, reținînd protrombina, a cărei moleculă este mult mai mare. Unitatea internațională de trombină este cantitatea necesară pentru a coagula 1 ml fibrinogen standard în 15 secunde, la 28°. Acțiunea sa coagulantă depinde însă de pH, temperatură, concentrație salină. Activitatea sa este optimă la un pH vecin cu neutralitatea și crește în raport cu temperatura.

Cantitatea de trombină serică scade repede după coagulare, ceea ce arată că serul inactivează trombina, această inactivare fiind favorizată de creșterea temperaturii. Activitatea antitrombinică a serului este mult mai mică decît a plasmei. În ser trombina este convertită într-o formă inactivă, metatrombină, care rezultă din unirea trombinei cu un factor plasmatic antitrombinic, numit albumina X sau antitrombina progresivă (A.T.P.). Această activitate antitrombinică a serului este crescută în icterele prin retenție și se pare că heparina este un catalizator care accelerează inactivarea trombinei în antitrombină și că neutralizarea trombinei de către antitrombină se face printr-un proces de adsorbție. Rolul antitrombinei constă deci în neutralizarea trombinei, care se poate face în interiorul vaselor, albuminele serice intervenind astfel în apărarea organismului împotriva trombozelor.

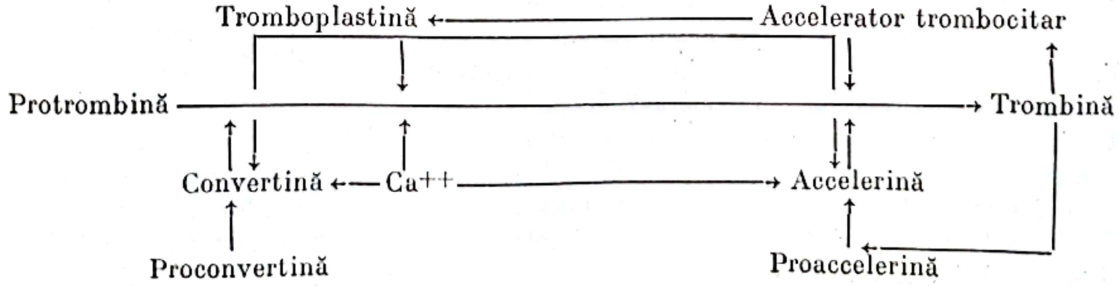
Acțiunea trombinei asupra fibrinogenului este de natură enzimatică, catalitică.

După unele cercetări, trombina se divide în 2 componenți activi: *A* și *B*. Nici unul din aceștia, izolat, nu duce la transformarea fibrinogenului în fibrină, ci numai împreună. Trombina *A* reacționează cu fibrinogenul pentru a forma un compus intermediar, fibrinogen *B*, care la rîndul lui este transformat în fibrină, prin adăugarea de trombină *B*.

Trombina poate fi utilizată și ca agent hemostatic local. Se folosește uscată sub formă de pulbere, care după dizolvare în apă distilată, se aplică local prin tamponare.

Trombina mai produce aglutinarea trombocitelor și dezintegrarea lor, fenomen pus în evidență prin cercetări la microscopul electronic de către Roberts. Cu acest prilej, ea pune în libertate tromboplastina trombocitară, sau factorul accelerator trombocitar în elaborarea tromboplastinogenazei și a tromboplastinei active. Trombina acționează de asemenea în transformarea proaccelerinei în accelerină și ia deci parte și la etapa a doua a coagulării.

Schematic, etapa a doua a coagulării sau trombinoformarea este următoarea:



Fibrinogenul este unul din factorii principali care iau parte la procesul de coagulare. El are o moleculă mare alungită, de formă elipsoidală, cu greutate moleculară de 441 000. Este cea mai asimetrică dintre toate proteinele plasmatice şi în acelaşi timp cea mai instabilă.

El coagulează la 56° şi este precipitat de acizii slabi şi de alcoolul etilic 10%. Compoziţia sa chimică este aproape perfect superpozabilă cu aceea a fibrinei. Fibrinogenul constituie partea esenţială a fracţiunii I Cohn, unde, cum am arătat, se găseşte şi globulina antihemofilică.

Fibrinogenul este elaborat în cea mai mare parte de ficat şi de sistemul reticulo-histiocitar, fibrinogenemia scăzînd după hepatectomie, după excluderea circulatoare a ficatului, ca şi după intoxicaţia cu fosfor şi cloroform. După unii autori, există două tipuri diferite de fibrinogen, *A* şi *B*, fibrinogenul *A* se găseşte în plasma proaspătă şi sîngele normal, pe cînd fibrinogenul *B*, în plasma veche.

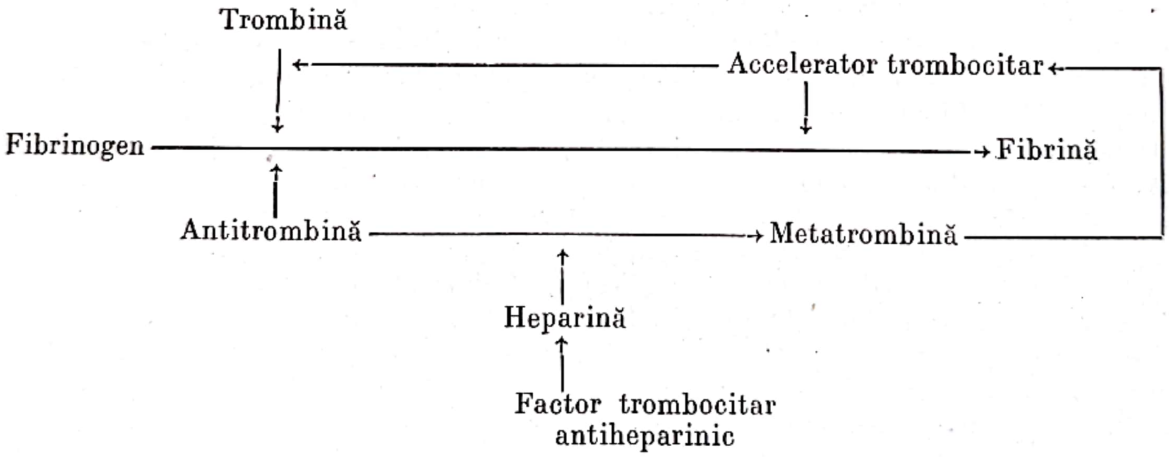
Transformarea fibrinogenului în fibrină se efectuează sub acţiunea catalitică a trombinei, care are acţiune specifică. Alte substanţe precipită fibrinogenul, fiind vorba de o precipitare şi nu de formare de fibrină în sensul biologic al termenului.

În această etapă a coagulării intervine de asemenea şi un factor trombocitar, accelerator trombocitar, care este o proteină termostabilă, cu acţiune de accelerare a transformării fibrinogenului în fibrină, sub acţiunea trombinei.

Fibrina este un polimer al fibrinogenului. Ea constituie stadiul final al procesului de coagulare. Fibrina, atît la examenul polaroscopic, cît şi la microscopul electronic, este alcătuită dintr-o reţea de micelii. Fibrina se dizolvă uşor în acizi şi baze şi este distrusă de fermenţii proteolitici.

Coagularea fibrinei se face printr-o reacţie de oxidoreducere a terminaţiilor *S* libere ale moleculei de fibrinogen.

Schematic, etapa a treia a coagulării, sau fibrinoformarea, este următoarea:



Fibrinoliza. *In vitro*, cheagul conservat în serul propriu se redizolvă după cîteva zile. Această degradare a fibrinei este datorită unei enzime proteolitice, denumită fibrinolizină.

In vivo, fibrinoliza este ultimul stadiu al hemostazei fiziologice. După ce s-a format cheagul şi acesta devine inutil, organismul se debarasează de aceste depozite de fibrină. Acest mecanism intervine şi în dizolvarea cheagurilor de fibrină din tromboze. Cînd intervenţia sa este exagerată, poate să ducă la hemoragii grave.

Enzima activă, fibrinolizina, este o euglobulină, insolubilă în apă, nedializabilă.

Fibrinolizina atacă fibrinogenul şi fibrina, dînd 2 produse de degradare: α, termocoagulabil, şi β, termostabil. Ea atacă şi protrombina purificată, dar nu trombina.

Unitatea de fibrinolizină ca activitate enzimatică a fost definită cantitatea care lichefiază 1 ml de fibrină în 2 minute, la 45°.

Scanned with OKEN Scanner

În sîngele circulant există numai un precursor inactiv, profibrinolizina, care este activată în fibrinolizină de mai mulţi activatori, sau fibrinolizokinaze.

Sînt cunoscute cel puţin 2 fibrinolizokinaze fiziologice:

— fibrinolizokinaza identificată de Astrup, care este un factor ubicuitar, dar care se găseşte în special în ţesutul pulmonar, de unde se extrage, precum şi în uter, creier şi rinichi;

— fibrinolizokinaza serică, descrisă de Lewis şi Fergusson, care se găseşte în sîngele circulant.

În stare patologică, 2 toxine microbiene se comportă ca activatori ai profibrinolizinei:

— streptokinaza, care lizează cheagurile umane şi este utilizată uneori în terapeutică, pentru a provoca fibrinoliza şi

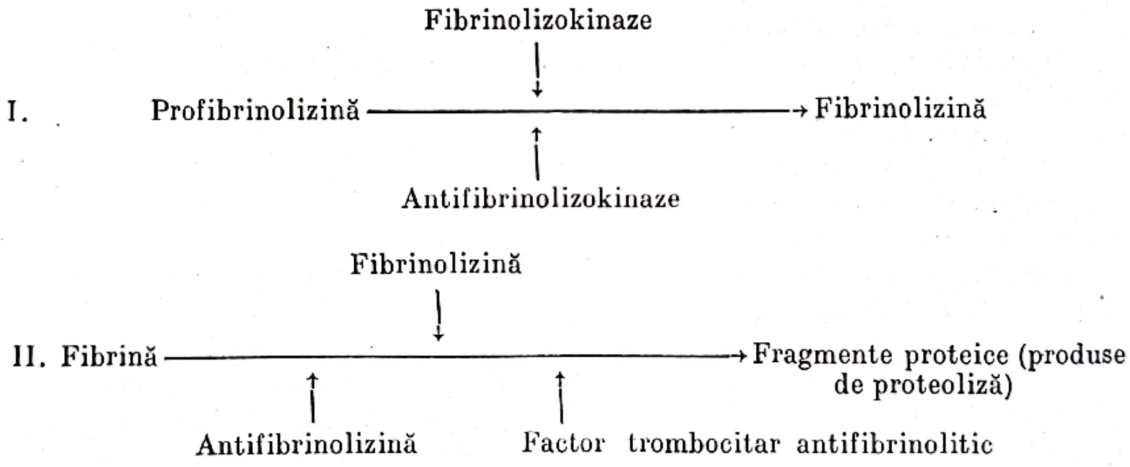
— stafilokinaza.

Profibrinolizina poate fi activată şi pe cale chimică, prin acţiunea cloroformului, alcoolului şi a cianurii de potasiu.

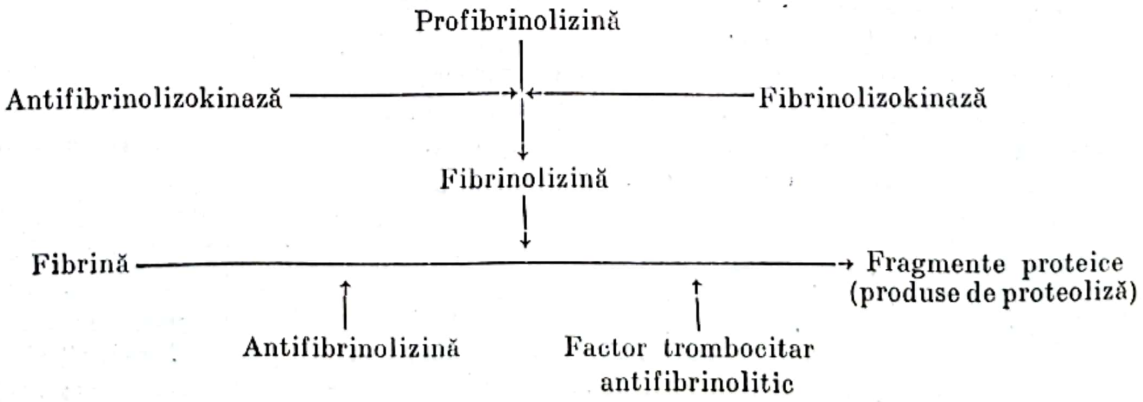
Este demonstrat, de asemenea, că există şi inhibitori ai fibrinolizinei. Aceasta este inhibată mai ales de plasma şi serul care conţine antifibrinolizina, izolată de Loomis. În stare patologică există inhibitori ai fibrinolizokinazelor de origine bacteriană: anticorpii specifici antistreptococici şi antistafilococici.

În ultimul timp, s-a mai descris un nou factor trombocitar cu acţiune antifibrinolitică, denumit factorul trombocitar 6. Fiziopatologia sa este încă neprecizată, dar foarte probabil sub dependenţa fiziopatologiei trombocitare.

Schematic, procesul de fibrinoliză este următorul:



Reducînd la o singură schemă, procesul de fibrinoliză poate fi înfăţişat astfel:



FIZIOPATOLOGIA FACTORILOR DE COAGULARE

Tromboplastinogenul. Atingerea factorilor care menţin în stare normală echilibrul tromboplastinogenului, sau factorii VIII, IX şi X din plasmă, poate să ducă la un deficit mai mult sau mai puţin însemnat al tromboplastinogenemiei şi la apariţia de tulburări interesînd prima etapă a coagulării.

Tipul de tulburare de coagulare realizată în aceste condiţii este, fie clasicul sindrom al hemofiliei, sau hemofilia *A*, fie formele minore de hemofilie, zise *B* şi *C*. Dacă factorul ereditar în apariţia hemofiliei este bine cunoscut, este foarte probabil că scăderea globulinelor antihemofilice să se poată realiza şi în legătură cu alte cauze.

Factorul VIII sau globulina antihemofilică este o γ-globulină şi este elaborată de ţesutul reticulo-histiocitar sub dependenţa unor factori diferiţi: nervoşi, nutritivi şi endocrini.

Rolul sistemului nervos, al scoarţei şi al nucleilor hipotalamici în această elaborare, este de netăgăduit. Este bine cunoscut rolul scoarţei în imunitate şi în elaborarea anticorpilor, care au ca suport tot o globulină.

Rolul factorului nutritiv în elaborarea globulinei antihemofilice este de asemenea bine stabilit. Elaborarea moleculei de globulină depinde de aportul azotat al alimentaţiei şi de anumiţi aminoacizi, iar în mod secundar, de factorii indispensabili funcţiei globulinopoetice a ţesutului reticulo-histiocitar.

Unii factori care acţionează asupra ţesutului reticulo-histiocitar fac să scadă elaborarea factorilor antihemofilici: agenţi fizici (expunerea la razele solare), agenţi toxici (substanţe medicamentoase), agenţi infecţioşi sau alergici.

Tromboplastinogenaza, sau factorul accelerator de origine trombocitară al tromboplastinelor tisulare, poate prezenta de asemenea modificări, ducînd la apariţia sindromului pseudohemofilic. Prelungirea timpului de coagulare în unele trombopenii cantitative sau trombopatii calitative se datoreşte deficienţei acestui factor accelerator trombocitar. Dimpotrivă, s-a observat că *post partum*, sau după intervenţii chirurgicale, acest factor prezintă o creştere importantă, explicîndu-se astfel apariţia în aceste cazuri a trombozelor.

Tromboplastina activă îşi are fiziopatologia în raport cu precursorii inactivi, sau factorii plasmatici VIII, IX şi X, precum şi cu factorul trombocitar şi cu tromboplastinele tisulare.

Cînd unul din aceşti factori este în deficit, formarea tromboplastinelor active este incompletă şi întîrziată, apărînd astfel tulburări de coagulare de tip hemofilic sau pseudohemofilic. Dimpotrivă, pot fi observate sindrome de hipercoagulabilitate cînd activitatea tromboplastinică creşte la valori peste normal. Se admite că unele antibiotice, şi în special streptomicina, precum şi unii hormoni, şi mai ales cortizonul, ar avea o acţiune hipercoagulantă prin activarea tromboplastinei. Se poate admite invers, că deficitul acestui hormon suprarenal are o acţiune contrară.

Protrombina este elaborată de celulele hepatice.

Rolul sistemului nervos în elaborarea protrombinei a fost semnalat recent de către Cannon şi de Macht, care au arătat acţiunea certă a emoţiilor asupra coagulabililăţii sîngelui, atît la animale, cît şi la om.

De asemenea, Djavanian a arătat că orice excitaţie dureroasă duce la o creştere a coagulabilităţii, fapt explicat prin excitaţia neuroreflexă hepatică, care duce la elaborare crescută de protrombină, găsindu-se o creştere a acesteia în vena hepatică, după excitaţie. Adrenalina are o acţiune identică, de aceea, după emoţii timpul de coagulare creşte.

Rolul sistemului nervos se manifestă, atît asupra elaborării protrombinei, cît şi a elaborării convertinei şi accelerinei, precum şi asupra trombocitelor şi factorilor trombocitari.

Scanned with OKEN Scanner

Este cunoscut că uneori traumele psihice, mai ales la bolnavi cu tulburări preexistente, pot să ducă la modificarea testelor de coagulare şi la apariţia, fie de hipercoagulabilitate cu tromboze, fie de hipocoagulabilitate cu tulburări hemoragice.

Pentru elaborarea protrombinei de către celula hepatică, este indispensabil ca alimentaţia să aducă în special aminoacizii speciali, tirozina şi triptofanul, pe care organismul nu poate să-i sintetizeze. De cele mai multe ori însă, hipoprotrombinemia nu apare datorită carenţei precursorilor protrombinei, ci a lipsei factorilor de nutriţie care intervin în sinteza sa şi în special vitamina K, vitamina C şi glutationul.

Deficitul vitaminei K are drept consecinţă lipsa activării catepsinei hepatice şi, deci, incapacitatea de elaborare a protrombinei.

Se admite că vitamina K are o acţiune catalitică în elaborarea de către celula hepatică a protrombinei şi proconvertinei.

Tulburări hemoragice pot să apară prin carenţă de vitamină K (vezi „Carenţa de vitamină K", vol. III). Ele pot să apară şi în atingerile hepatice propriu-zise, ca în tulburările degenerative, în colostaze şi în ciroze. Hipoprotrombinemia poate să apară prin inhibarea funcţiei de sinteză a vitaminei K de către flora intestinală, în urma administrării de antibiotice cu sferă de acţiune largă, ca aureomicina, cloromicetina şi teramicina, şi mai puţin streptomicina pe cale bucală, sulfamidele şi uneori chiar după saliciloterapie. S-a observat, de asemenea, că lipsa de utilizare a vitaminei K se poate produce şi în urma administrării îndelungate de ulei de parafină, care antrenează şi elimină vitamina K.

În sfîrşit, hipoprotrombinemia poate să apară în urma acţiunii unor factori toxici, care pot să fie de 2 categorii: în primul rînd, hepato-toxici, ducînd la alterarea celulei hepatice, şi în al doilea rînd, factori toxici antagonişti ai vitaminei K, cum este dicumarolul.

Manifestările hemoragice datorite intoxicaţiei cu dicumarină pot fi deosebit de grave, deseori letale. Dicumarolul inhibează sinteza hepatică, în primul rînd a proconvertinei, în al doilea rînd a protrombinei şi, într-un grad mai redus, a accelerinei. După administrarea de dicumarol, se observă o fază de latenţă de 24 de ore, timpul necesar consumării factorilor de coagulare circulanţi. Apoi, după 24—48 de ore începe să apară scăderea activităţii protrombinice, care variază după doză şi mai ales după sensibilitatea sau toleranţa individuală.

Pentru acest motiv, s-a şi propus, pentru explorarea funcţiei hepatice, proba de toleranţă la dicumarol sau la tromexan.

Calciul. Teoretic, sîngele poate fi incoagulabil sau hipercoagulabil, prin lipsă sau exces de calciu. Totuşi nici hipercalcemiile cele mai mari nu dau naştere la tulburări de coagulare, nici hipocalcemiile importante nu dau tulburări biologice şi clinice hemoragice.

Acceleratorul trombocitar. Fiziopatologia factorului accelerator trombocitar, cu acţiune de accelerare a transformării protrombinei în trombină, este mai puţin cunoscută, dar ea este probabil sub dependenţa fiziopatologiei trombocitare.

Trombina. Fiziopatologia trombinei este în legătură cu foarte numeroşi factori. Dispariţia sa în momentul coagulării nu rezultă din cauza unor distrugeri, ci din cauza adsorbţiei de către fibrina formată. Dacă se lizează cheagul de fibrină, ea se regăseşte în ser. Oprirea procesului coagulării se face tocmai în urma adsorbţiei întregii cantităţi de trombină pe reţeaua de fibrină.

În plasmă există mai mulţi factori capabili să inactiveze trombina. Dintre aceştia, antitrombina progresivă A.T.P. scade în atingerile parenchimului hepatic, în cursul manifestărilor de insuficienţă hepatică şi creşte în icterele mecanice. Cu cît cantitatea de antitrombină este mai scăzută, cu atît timpul de coagulare este mai scurt.

În afară de antitrombina progresivă, care inactivează trombina în exces, există şi o altă antitrombină, care este socotită de fapt, ca un accelerator al antitrombinei şi are, ca şi aceasta, o acţiune lentă. Ca şi aceasta, ea se găseşte mai mult în ser.

Scanned with OKEN Scanner

Contrar acestor antitrombine, care au o acţiune lentă, heparina are o acţiune rapidă.

Heparina inhibează acţiunea exercitată de trombină asupra fibrinogenului, dar se admite că heparina pură nu are această acţiune, ci numai prin unire cu un cofactor plasmatic.

Acţiunea anticoagulantă a heparinei nu este directă, ci prin intermediul acestui cofactor, sau unei coheparine. S-a arătat ineficacitatea sa asupra sistemului coagulant purificat; numai sistemul heparină + cofactor are activitate biologică. Acest sistem este în mod esenţial o antitrombină, împiedicînd activitatea trombinei asupra fibrinogenului (fibrinoformarea fiind total inhibată în prezenţa sistemului heparină + cofactor).

Se admite că acest sistem (antitrombină imediată) inhibează şi aglutinarea trombocitară. El inhibează şi trombinoformarea.

Această acţiune inhibitoare a heparinei asupra trombinei este ea însăşi inhibată de 2 factori: un factor antiheparinic tisular, heparinaza, şi un factor antiheparinic trombocitar.

Factorul heparinic trombocitar, sau factorul IV, a fost studiat recent de Van Creveld. S-a ajuns la concluzia că la trombopenici lipseşte un factor cu acţiune de neutralizare a heparinei, care există însă la indivizii normali. S-a demonstrat, de asemenea, că există o relaţie strînsă între numărul trombocitelor şi facultatea sîngelui de a neutraliza heparina.

În afară de acţiunea clasic cunoscută a trombinei asupra transformării fibrinogenului în fibrină, s-a demonstrat că trombina posedă şi acţiunea de a duce la aglutinarea trombocitelor şi apoi la dezintegrarea lor. Prin acest mecanism se pun în libertate, în momentul dezintegrării, factorii trombocitari studiaţi mai înainte, în primul rînd factorul trombocitar. Acesta accelerează şi activează tromboplastinele tisulare, ducînd la formarea tromboplastinei active. Tromboplastina activă, la rîndul ei, antrenează formarea de noi cantităţi de trombină şi ciclul autocatalitic se repetă pînă cînd trombina este inactivată prin mecanismele arătate: rapide (fibrină şi heparină) şi lente (antitrombine). Dezintegrarea trombocitelor pune în libertate şi ceilalţi factori trombocitari de accelerare a etapei a doua şi a treia a coagulării. Pe de altă parte, tot sub acţiunea trombinei, proaccelerina inactivă este transformată în accelerină activă, care activează transformarea protrombinei în trombină.

Rezultă, aşadar, că trombina joacă un rol esenţial în mecanismul coagulării, în toate cele 3 etape ale sale.

Fibrinogenul. Fibrinogenul este elaborat de celula hepatică şi de sistemul reticulo-histiocitar. După hepatectomie şi după excluderea circulatoare a ficatului, sau după intoxicaţia cu fosfor sau cu cloroform, cantitatea de fibrinogen din sînge scade.

Fiziopatologia fibrinemiei este foarte complexă.

Există, atît afibrinemii, cît şi fibrinopenii congenitale, dar mult mai frecvente sînt hipofibrinemiile, sau fibrinopeniile căpătate, sau secundare, datorite unor factori diverşi: nutritivi, nervoşi, endocrini şi toxici.

Factorul nutritiv este deosebit de important. Pentru ca ficatul sau ţesutul reticulo-histiocitar să sintetizeze fibrinogenul, este nevoie de aportul alimentar al aminoacizilor care intră în constituţia sa (arginină, triptofan, leucină, glicocol, alanină, acid glutamic etc.).

Carenţa primitivă şi îndelungată de aminoacizi esenţiali care intră în constituţia fibrinogenului (arginină, triptofan, leucină etc.), sau carenţele secundare după gastrectomie, gastrite atrofice, achilice, neoplasm gastric, duc la hipofibrinemie cu tulburări de coagulare şi accidente hemoragice. Acestea sînt deseori întîlnite în patologia umană, mai ales în marile carenţe de proteine primitive, sau la bolnavii cu neoplasm gastric sau intestinal.

Pot să apară, de asemenea, fibrinopenii şi de origine nervoasă, prin influenţarea metabolismului proteic în general şi a sintezei fibrinogenului în special, la nivelul ficatului şi al ţesutului reticulo-histiocitar.

Scanned with OKEN Scanner

Modificările fibrinemiei pot fi în raport şi cu glandele endocrine: fibrinemia variază în raport cu ciclul menstrual, fiind sub dependenţa secreţiei ovariene.

Fibrinopeniile cele mai frecvente sînt secundare şi se întîlnesc la bolnavii cu insuficienţă hepatică de origini diferite: mecanică, în caz de stază sau ciroză cardiacă, toxică, infecţioasă

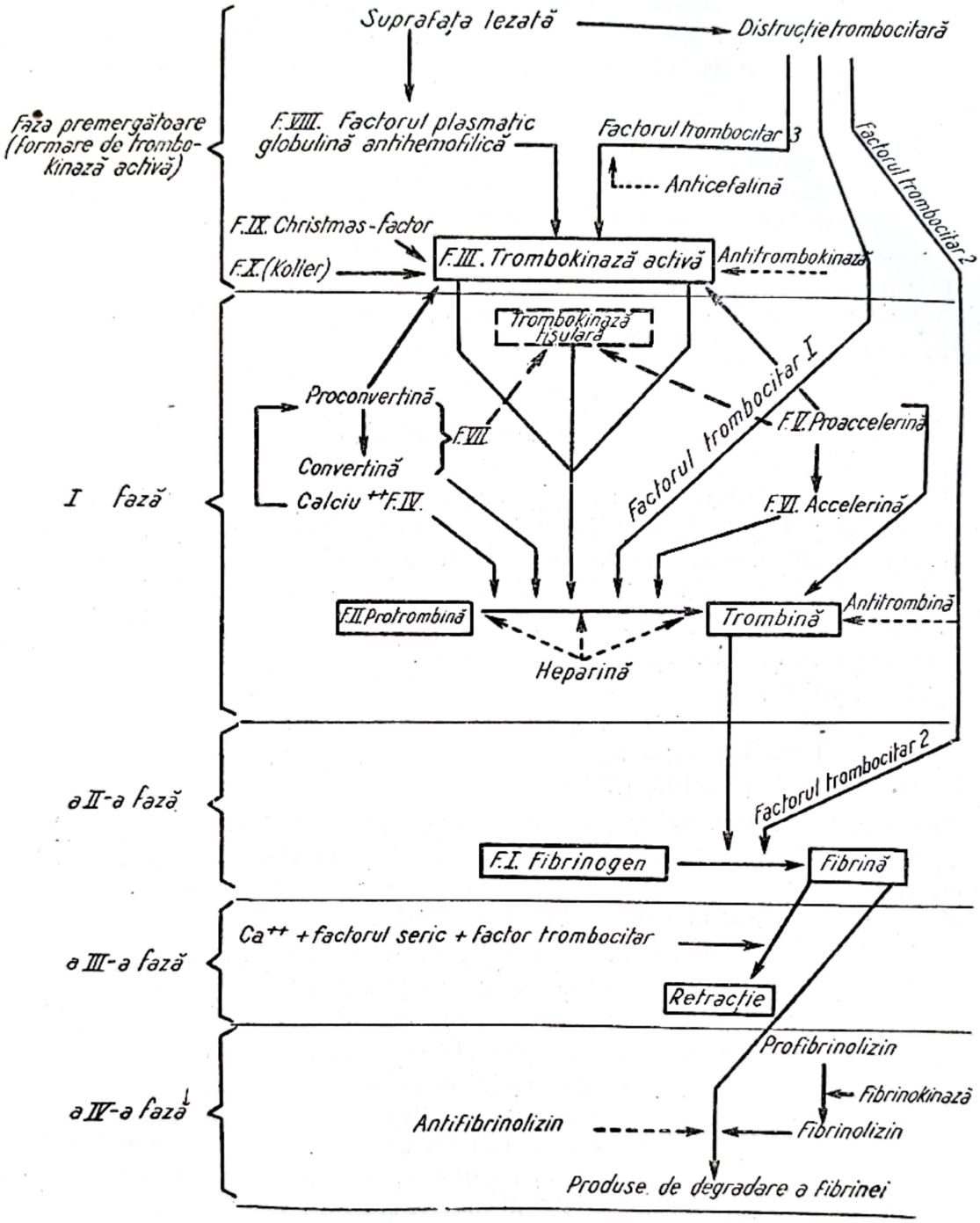


Fig. 76 — Schema coagulării.

sau neoplazică. Ele se întîlnesc mai ales în intoxicaţia hepatică cu fosfor şi cloroform, în icterele grave, în metastazele şi în carcinoamele generalizate. Deseori, se întîlnesc fibrinopenii secundare în pelagră şi în anemia Biermer, în scorbut, precum şi în mielozele leucemice.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul acestor fibrinopenii poate fi pus la patul bolnavului. Cînd fibrinogenul scade sub 0,80 g $^{0}/_{00}$, coagularea are un aspect deosebit: coagulul se produce înaintea sedimentării, formîndu-se un microcheag cruoric, care cade în fundul eprubetei. Acest tip de coagulare-sedimentare a microcheagului este diferit de sedimentarea-coagularea din hemofilie, unde cheagul este voluminos, cruoric la fund, plasmatic deasupra.

Există şi în această etapă un factor accelerator trombocitar. Este vorba de o proteină termostabilă, cu acţiune de accelerare asupra transformării fibrinogenului în fibrină, sub acţiunea trombinei.

Există de asemenea şi un alt factor trombocitar, denumit uneori factorul VI, care are acţiune antifibrinolitică.

Schematic, în această concepţie se poate prezenta înşiruirea etapelor de coagulare, factorii care intervin în coagulare şi momentul intervenţiei lor (fig. 76).

Schema cuprinde cele 3 etape esenţiale ale procesului de coagulare, factorii care intervin, momentul şi felul acţiunii lor, precum şi modul lor de acţiune; de asemenea, cuprinde şi etapa ulterioară, cînd fibrina formată este lizată, factorii care intervin în acest ultim proces, precum şi momentul lor de acţiune.

FORMELE CLINICE

Avînd în vedere factorii care participă la procesul de coagulare, fiziopatologia procesului de coagulare în general şi a fiecărui factor în special, precum şi etapele succesive în realizarea coagulării, sindromele hemoragice prin tulburări de coagulare pot fi clasificate, schematic, în felul următor:

1. Sindrome hemoragice datorite alterării primei etape a procesului de coagulare prin tulburarea procesului de elaborare a tromboplastinei:

a) prin lipsă de:
factor VIII — hemofilia *A*,
factor IX — hemofilia *B*,
factor X — hemofilia *C*.

b) prin lipsă de tromboplastinogenază — pseudohemofilia.

2. Sindrome hemoragice prin tulburarea procesului de elaborare a protrombinei şi trombinei:

a) constituţionale — hipoprotrombinemia (Quick);
— hipoaccelerinemia (boala Owren) sau parahemofilia;
— hipoconvertinemia (boala Alexander);
— hipoprotrombinemia de origine nervoasă;
— hipoprotrombinemia de origine endocrină;

b) secundare — hipoprotrombinemia de origine carenţială;
— carenţă primitivă de vitamină K,
— carenţă secundară de vitamină K (insuficienţă intestinală, hepatică, icter, administrare de antivitamină K — dicumarol şi antibiotice);
— hipoprotrombinemia de origine toxică;
— hipoaccelerinemia (insuficienţă hepatică);
— hipoconvertinemia (insuficienţă hepatică, carenţă de vitamină K, administrare de antivitamină K, dicumarol şi antibiotice).

Scanned with OKEN Scanner

3. Sindrome hemoragice prin tulburarea procesului de elaborare a fibrinogenului și fibrinei:

a) constituționale — afibrinemie;
— fibrinopenie;

b) secundare — de origine nervoasă;
— de origine nutritivă;
— de origine endocrină;
— de orgine toxică.

4. Sindrome hemoragice prin hiperfibrinoliză:
— traumatisme;
— exereze pulmonare;
— patologie obstetricală.

SINDROME HEMORAGICE DATORITE ALTERĂRII PRIMEI ETAPE A PROCESULUI DE COAGULARE

Tulburările sau sindromele hemoragice care apar în urma alterării primei etape a procesului de coagulare sînt cu mult mai rare decît cele care apar prin atingerea celei de-a treia etape și în special a celei de-a doua etape.

Aceste sindrome hemoragice, care apar în urma atingerii primei etape, se datoresc în primul rînd: absenței tromboplastinogenului, precursor inactiv al tromboplastinei, și se încadrează în sindromul hemofiliei.

Cercetările recente au arătat că în hemofilia clasică sau hemofilia *A*, forma majoră, este vorba de lipsa factorului *A*, sau a tromboplastinogenului clasic, pe cînd formele minore, mai ușoare și mai rare, de hemofilie *B* și *C*, sînt datorite altor factori plasmatici, factorul *B* sau IX și factorul *C* sau X.

În afară de aceste 3 forme de hemofilie s-a mai descris așa-zisa pseudohemofilie, care este datorită alterării elaborării de către trombocite a factorului trombocitar și a acceleratorului, care intervin în transformarea tromboplastinogenului în tromboplastină activă.

HEMOFILIA *A*

Hemofilia este o afecțiune hemoragică datorită tulburărilor primei faze a procesului de coagulare, caracterizată prin faptul că apare numai în anumite familii, că se transmite prin femei și că manifestările apar aproape numai la bărbați.

Hemofilia a fost cunoscută din antichitate; caracterele sale familiale și masculine au fost notate în talmud și apoi de către Albucasis, medic arab din secolul XII, iar transmisibilitatea sa prin femei a fost semnalată de către Fordyce în 1784.

În secolul al XIX-lea, Grandidier, pe un studiu a 200 de familii de hemofilici, a subliniat principalele caractere clinice și hematologice ale bolii: apariția accidentelor hemoragice după traumatisme sau intervenții chirurgicale uneori minime, frecvența hemoragiilor la nivelul articulațiilor (hemartroze) și prelungirea coagulării sîngelui.

Simptome. Accidentele hemoragice pot să apară din prima copilărie, citeodată chiar în momentul căderii cordonului ombilical, sau în momentul circumciziei. Ele apar de asemenea și în a doua copilărie, în urma unor traumatisme deseori de importanță extrem de redusă, hemoragiile părînd spontane. Ele se produc în urma unei căderi, a unui traumatism, a unei înțepături, sau cu prilejul unei intervenții chirurgicale de minimă importanță. Aceste hemoragii se opresc de obicei foarte greu, iar cînd se formează cheagul, acesta este moale, neaderent și pe sub el se produce o sufuziune sanguină întinsă. De cele mai multe ori apar

Scanned with OKEN Scanner

gingivoragii, epistaxisuri şi echimoze mai mult sau mai puţin întinse, la cele mai mici lovituri. Nu apare erupţie purpurică sau peteşială la hemofilici.

Accidentele hemoragice cele mai frecvente sînt în primul rînd hemoragiile cutanate sub formă de echimoze şi în al doilea rînd hemoragiile la nivelul mucoaselor. La adulţii tineri, gingivoragiile şi epistaxisul apar la cele mai mici traumatisme, după spălarea dinţilor sau cu ocazia ştergerii nasului.

Hemoragiile intestinale şi renale sînt mai rare.

Mult mai des se produc hemoragii sub formă de hematoame la nivelul ţesutului subcutanat, sau la nivelul muşchilor. Cele mai frecvente sînt hematoamele la nivelul psoasului, care pot să apară nu numai după traumatisme, dar chiar după eforturi musculare uneori minime, hemoragia părînd spontană. Mai rar pot să apară hematoame la nivelul muşchilor fesieri, sau în masa musculară sacro-lombară. În aceste cazuri apare o tumoare locală şi, eventual, stare febrilă.

La fel, pot să apară hematoame în spaţiile celulare. Localizarea cea mai frecventă este retroorbitară, palpebrală şi bucală, aceasta din urmă apărînd în special în legătură cu patologia alveolo-dentară şi cu eventualele intervenţii stomatologice. În acest caz, poate să apară o tumefacţie enormă care interesează limba, îngreunează deglutiţia şi poate provoca uneori moartea prin asfixie.

Accidentele hemoragice care prezintă cea mai mare importanţă din punct de vedere diagnostic şi prognostic sînt cele care se produc la nivelul seroaselor articulare. Ele sînt excepţionale la copilul mic, dar apar des în a doua copilărie, în cursul adolescenţei şi foarte des la adult. Ele apar după un simplu efort, după o oboseală, sau după traumatisme. Ele caracterizează mai ales formele severe ale bolii şi au o predilecţie remarcabilă pentru articulaţiile mari: genunchi, coate, şolduri, umeri şi pumni.

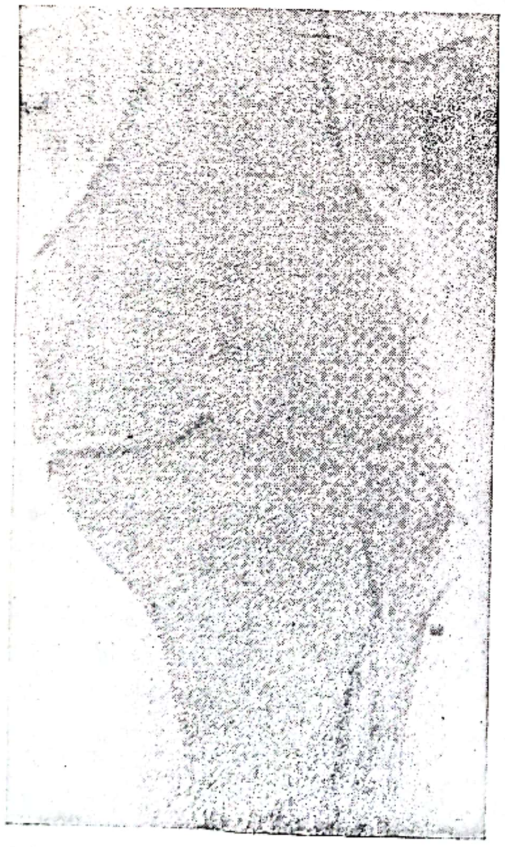


Fig. 77 — Hemofilie. Artroză cronică anchilozantă a articulaţiei genunchiului stîng, după mai mult de 40 de hemartroze, repetate timp de 42 de ani, la un mare hemofilic, în vîrstă de 45 de ani. Articulaţia genunchiului stîng văzută din faţă.

Apariţia hemartrozei se caracterizează prin mărirea bruscă a articulaţiei respective, cu vii manifestări dureroase şi eventual cu stare febrilă. Puncţia este contraindicată, fiindcă hemoragia se reproduce. Dimpotrivă, trebuie practicată imobilizarea articulaţiei şi pansament compresiv. De obicei, hemartrozele se resorb spontan, dar recidivele provoacă o artrită cu anchiloză, care poate da loc la erori de diagnostic. Această anchiloză survine de obicei tardiv şi nu este niciodată completă, făcîndu-se de cele mai multe ori în semiflexie, în poziţie vicioasă.

Manifestările hemoragice apar şi în legătură cu traumele psihice, precum şi cu diferite afecţiuni intercurente.

Examene de laborator. Examenul radiologic este important în ceea ce priveşte studiul hemartrozelor. De cele mai multe ori se observă la nivelul genunchilor un contur neregulat al suprafeţelor articulare şi al platourilor tibiale şi deseori apariţia de osteofite pe condili. În alte cazuri, se găsesc zone de osteoporoză, precum şi lamele

de calcificare periarticulare în legătură cu decalcificarea osoasă în urma anchilozei și cu deplasarea calciului în țesuturile periarticulare. Aceste calcificări periarticulare pot să fie în legătură și cu hemoragiile periarticulare.

Examenul hematologic pune în evidență, pe de o parte, fapte negative: absența, în general, de modificări cantitative și calitative ale hemogramei, în afara unui grad de anemie mai mult sau mai puțin important, hipocromă în general, în raport cu eventualele hemoragii. Mielograma cantitativă și calitativă este, în general, normală. De asemenea, timpul de sîngerare, ca și rezistența capilarelor, sînt normale.

Bilirubinemia și calcemia sînt normale, ca și fibrinemia.

Elementul caracteristic și pozitiv în hemofilie este prelungirea timpului de coagulare, citeodată la mai multe ore, sau chiar indefinit.

Prelungirea timpului de coagulare a sîngelui periferic recoltat fie din pulpa degetului, fie dintr-o venă, depășește cîteva ore, sau atinge 24 de ore. În formele obișnuite, timpul de coagulare oscilează în jurul a 60 de minute. El variază în limite mai mult sau mai puțin mari de la o zi la alta, în raport cu factori ai mediului extern. Din cauza acestei coagulări lente, sau tardive, se produce sedimentarea hematiilor și un cheag alb de tip plasmatic. În general, retractilitatea cheagului se face normal, cheagul are consistență și volum fiziologic iar exsudarea serului se produce ca în stare normală.

Fig. 78 — Hemofilie. Artroză cronică anchilozantă a articulației genunchiului stîng, la același mare hemofilic, în vîrstă de 45 de ani. Articulația genunchiului stîng văzută din profil.

Cercetările din ultimii ani au arătat că tulburarea de coagulare din hemofilie este datorită lipsei tromboplastinogenului plasmatic.

Diagnosticul de hemofilie se face cu toate sindromele hemoragice și în special cu cele datorite alterării procesului de coagulare. Dar și în acest caz, diagnosticul diferențial trebuie făcut, atît clinic, cît și biologic, între hemofilia clasică, majoră, și formele minore, hemofiliile *B* și *C*. El trebuie făcut de asemenea cu pseudohemofilia și cu diferitele forme de parahemofilie, datorite alterării etapei a doua a procesului de coagulare, cu sindromele hemoragice datorite hipo- sau afibrinemiei și, în sfîrșit, cu sindromele hemoragice cunoscute mai recent, datorite fibrinolizei totale sau parțiale.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut și cu formele combinate, datorite atît alterării procesului de coagulare, cît și unor tulburări de origine trombocitară, ca hemofilo-hemogenia, sau eventual și cu tulburări capilare supraadăugate, ca în anumite intoxicații sau sindrome clinice complexe.

Date și fapte clinice, dar în special teste și probe de laborator, permit actualmente să se facă diagnosticul diferențial.

Forme clinice. Există fără îndoială forme clinice diferite, de la formele latente, trecînd prin forme ușoare și mijlocii, pînă la formele cele mai grave de hemofilie. Formele clinice pot fi de asemenea clasificate și după localizarea hemoragiilor: forme pur hemartrozice, forme cu hemoragii cutanate, sau forme cu hemoragii viscerale. Hemoragia poate fi

unica manifestare sau se poate întovărăși și de alte malformații, cum sînt cardiopatiile congenitale, daltonismul, osteopsatiroza.

Patogenia tulburărilor hemoragice din hemofilie este în legătură cu alterarea primei faze a procesului de coagulare. Se admite actualmente, că aceasta este datorită lipsei globulinei antihemofilice plasmatice, diferită în cele 3 forme de hemofilie cunoscute în prezent.

Globulina antihemofilică, sau tromboplastinogenul, nu este activă decît în prezența unei funcții plachetare normale, devenind activă prin intervenția catalitică a tromboplastinogenazei.

Anatomie patologică. Examenul anatomopatologic arată existența hematoamelor și hemartrozelor cu leziuni distructive și anchiloze. De asemenea, acest examen arată coexistența frecventă de malformații cardiace.

Evoluția este diferită, după forma clinică; ea poate fi foarte prelungită în formele latente ușoare, sau poate fi scurtă în formele grave. Formele medii sînt cele mai frecvente. În aceste cazuri, evoluția prezintă faze de acalmie și faze de agravare.

Tratamentul igienic și medicamentos poate să prelungească această evoluție.

Complicațiile cele mai importante sînt în legătură cu gravitatea și localizarea hemoragiilor. În raport cu prima eventualitate, pot să apară manifestări și tulburări mai mult sau mai puțin importante de anemie, necesitînd de cele mai multe ori transfuzii de sînge.

În raport cu localizarea hemoragiilor apar hemartrozele, care produc deseori dureri violente, iar cu timpul anchiloze, de cele mai multe ori în poziții vicioase, necesitînd tratamente ortopedice. Uneori, un hemotorax se poate transforma în piotorax și da complicații septice consecutive. Complicațiile pot, de asemenea, surveni în legătură cu localizarea viscerală a hemoragiilor sau hematoamelor.

Prognosticul era în trecut rezervat, medicul fiind în general dezarmat în fața accidentelor hemoragice hemofilice, neputînd să intervină decît cu ajutorul transfuziilor. Tratamentele preconizate mai de mult de Weil, ca seroterapia, au dus la o ameliorare importantă a prognosticului hemofiliei. Cunoașterea mecanismului patogenic al tulburărilor de coagulare din hemofilie a dus la preconizarea de tratamente noi, în special administrarea globulinei antihemofilice, care a modificat foarte favorabil prognosticul hemofiliei.

Capacitatea de muncă a hemofilicilor este în general foarte scăzută, deoarece traumatisme minime, sau uneori exercițiile fizice și oboseala pot să ducă la apariția de hemoragii, hematoame articulare, cutanate, musculare sau viscerale. În orice caz, un hemofilic, chiar cu o formă ușoară de boală, trebuie să ia toate precauțiile ca să evite eforturile puternice, traumatismele de toate felurile, precum și oboseala.

Profilaxia accidentelor hemoragice trebuie făcută tocmai prin instituirea unei igiene și a unui regim de muncă cu totul speciale, care să evite apariția manifestărilor hemoragice.

Tratamentul hemofiliei trebuie să cuprindă, atît tratamente locale în timpul hemoragiilor, cu ocazia apariției hematoamelor sau hemartrozelor, precum și un tratament general. Acesta din urmă trebuie conceput, atît preventiv, cît și curativ.

Tratamentul hemoragiilor locale, cînd este vorba de hemoragii cutanate, sau eventual la nivelul mucoaselor, în special mucoasa nazală, trebuie să fie făcut în primul rînd prin curățirea plăgii, care să fie lipsită de anfractuozități, și prin pansarea ei cu pulbere uscată de ser sanguin, cu plasmă bogată în trombocite sau aplicare de trombină. Același lucru se poate face la nivelul mucoaselor, punînd tampoane îmbibate cu ser, cu plasmă, sau eventual cu trombină. Aplicarea locală de trombină se poate face, fie direct, fie prin intermediul unui tampon de gelatină, ca în hemoragiile nazale sau dentare. În acest din urmă caz se infundă alveola dentară cu tamponul de vată sau de gelatină îmbibat cu trombină.

Atunci cînd este vorba de hematoame de dimensiuni mici, care nu dau fenomene compresive, sau nu au tendință la extindere, se face numai compresiune locală, uneori prin pansament compresiv, sau prin sac de nisip. Cînd hematoamele sînt mari și au tendință la difuziune sau la infectare, se incizează, se fac aplicații locale și pansamente cu pulbere uscată de ser, cu plasmă, sau cu trombină.

Hemartrozele sînt tratate cu imobilizare timp de aproximativ 10 zile și în același timp, cu pansament compresiv, uneori chiar gutieră și aplicații de gheață. Uneori, pentru prevenirea anchilozei, se poate face tratament local cu trombină.

Tratamentul general preventiv al accidentelor hemoragice se făcea înainte după metoda preconizantă de P.E. Weil, prin injecții subcutanate de ser sanguin uman, cîte 20 sau 40 ml lunar, sau cu perfuzii intravenoase de sînge, începînd cu doze mici de 30—50 ml, sau de plasmă normală.

S-a demonstrat că acest tratament, care dădea rezultate destul de importante, își datorește eficacitatea faptului că sîngele proaspăt și plasma proaspătă reprezintă cea mai bună sursă de factori antihemofilici *A* și *B*. Dimpotrivă, sîngele conservat este sărac în factor *B* și foarte sărac în factor *A*. Plasma uscată este săracă în factor *B* și, dimpotrivă, bogată în factor *A* (așa-zisa plasmă antihemofilă a centrelor de transfuzie). Fracțiunea I Cohn conține numai o parte din factorul *A* și de loc factorul *B*.

Este demonstrat că viața factorului *B* în organism este de 1—3 săptămîni, pe cînd factorul *A* nu depășește 24 de ore, ceea ce necesită repetarea transfuziilor la cîteva ore interval la hemofilicul *A*, pe cînd la un hemofilic *B* sînt suficiente numai cîteva transfuzii pentru a obține o coagulare durabilă.

Așadar, este nevoie de cantități importante și repetate de sînge proaspăt, sau de plasmă uscată la un hemofilic *A*, și de mici cantități de sînge proaspăt, la un hemofilic *B*.

Cînd este nevoie de un tratament preoperator la un hemofilic, trebuie făcute transfuzii preventive, chiar dacă intervenția este minimă. Perfuzia de sînge va fi făcută înainte, în timpul și după intervenție și mai ales repetată curînd, dacă este vorba de o hemofilie *A*.

Tratamentul de durată al hemofiliei este însă mai dificil, dat fiind că transfuziile repetate pot favoriza apariția de anticoagulanți. De aceea, se poate încerca tratamentul endocrin. Acesta are la bază ipoteza că absența hemofiliei la femei este datorită existenței secreției ovariene. Birch a obținut rezultate favorabile cu tratamentul cu extracte de ovar. Niebens a făcut grefe de ovar la 2 frați hemofilici, în vîrstă de 25 și 30 de ani. La primul, a grefat un ovar de viței fără corp galben și a obținut scăderea timpului de coagulare cu 2 ore și jumătate. La al doilea, prima grefă făcută cu ovar cu corp galben a rămas ineficace, dar repetată fără corp galben, coagularea a scăzut de la 5 ore la o oră și jumătate. Alți autori au obținut rezultate favorabile prin tratarea marii hemofilii cu hemoragii incoercibile, prin injecții cu extract de ovar.

Este foarte probabil că acest tratament nu influențează direct procesul de coagulare, dar că intervine asupra factorilor de ordin general, nervos, vegetativ, endocrin, nutritiv, care iau parte la procesul de coagulare.

HEMOFILIA *B*

Hemofilia *B*, izolată și descrisă recent, este datorită lipsei factorului IX sau *Christmas factor*.

Această varietate de hemofilie prezintă manifestări hemoragice de tip hemofilic, se întîlnește la ambele sexe și nu este ereditară (P. Chevallier). Ea este caracterizată prin prelun-

girea timpului de coagulare, printr-un timp Quick normal şi un consum insuficient de protrombină. Coagularea este imperfect corectată de către sîngele normal şi de loc de fracţiunea I. În sfîrşit, plasma de hemofilic *A* o corijează perfect. Ceea ce deosebeşte de asemenea hemofilia *B* de hemofilia *A*, este faptul că factorul IX, care se găseşte în plasma normală, se elimină destul de încet, astfel că transfuziile dau efecte durabile timp de 3 săptămîni, pe cînd transfuziile în hemofilia *A* nu dau rezultate decît timp de cîteva zile. Există deci posibilitatea clinică, uneori, de a distinge tipul de hemofilie în urma rezultatelor pe care le dă transfuzia. După unele cercetări, pot să existe chiar în aceeaşi familie hemofilie *A* şi hemofilie *B*.

Proporţia dintre hemofilia *A* şi *B* ar fi de 4 : 1 (Soulier).

HEMOFILIA *C*

Este mult mai rară, şi din punct de vedere patogenic pare să fie vorba de deficitul unor anumite globuline (probabil γ-globuline) şi al unui factor tromboplastic. Tulburările acestei hemofilii sînt corectate în acelaşi timp de către fracţiunea I, de serul normal, ca şi de plasma de hemofilic *A* şi hemofilic *B*.

După Chevallier, în hemofilia *C* există un exces de antitromboplastină lipidică şi o insuficienţă parţială de tromboplastină plasmatică.

Existenţa celui de-al treilea factor plasmatic, factorul *C* sau *X*, a fost demonstrată pe cazuri de hemofilii la care consumul de protrombină este corectat, atît de plasma de hemofilic *A*, cît şi de hemofilic *B* şi care, la rîndul ei, corectează coagularea la aceşti bolnavi. Unii autori admit că factorul *X* pare să fie sintetizat de ficat sub influenţa vitaminei K. El persistă timp îndelungat în ser după coagulare.

Se admite că dacă factorii *A*, *B* şi *C* sînt diminuaţi la hemofilici, aceasta se datoreşte inactivării factorului respectiv, printr-o antitromboplastină lipidică. Demonstrarea s-a făcut de Seegers, care a arătat că dacă plasma hemofilicului se agită cu eter timp de 90 de minute, coagularea devine normală, pentru că factorul plasmatic respectiv a fost inhibat de un anticoagulant lipidic, care a fost antrenat de eter.

Pseudohemofilia. Se admite că pseudohemofilia este datorită existenţei unui factor care inhibează activarea tromboplastinogenului în tromboplastină, de către factorul plachetar, precum şi aceea a tromboplastinogenazei. Ea simulează hemofilia, atît din punct de vedere al manifestărilor hemoragice, cît şi din punct de vedere biologic: prelungirea timpului de coagulare şi consum mărit de protrombină în timpul coagulării.

Pseudohemofilia se deosebeşte însă de hemofilie, pentru că se întîlneşte la ambele sexe, şi pentru că se poate pune în evidenţă în circulaţie, prin probe de laborator, o substanţă anticoagulantă.

Termenul de pseudohemofilie a fost însă utilizat greşit şi pentru alte manifestări hemoragice, ca pentru trombopatiile de tip Willebrand şi Jürgens. Termenul trebuie să fie rezervat sindromului hemoragic, în legătură cu alterarea primei etape a procesului de coagulare prin lipsă de tromboplastinogenază, care duce la inhibarea activării tromboplastinogenului în tromboplastină activă. Această inhibare poate fi datorită unor mecanisme diferite, tulburări cantitative sau calitative trombocitare (lipsa de tromboplastinogenază), sau prezenţei unui factor anticoagulant, care inhibează această activare a tromboplastinogenului în tromboplastină, de către factorii trombocitari.

Astfel sînt explicate tulburările hemoragice după şocul proteinic sau anafilactic, sau manifestările hemoragice la bolnavii cu tuberculoză, la care se găseşte prezenţa unui factor anticoagulant.

Scanned with OKEN Scanner

SINDROME HEMORAGICE DATORITE ALTERĂRII ETAPEI A DOUA A PROCESULUI DE COAGULARE

Cele mai frecvente cazuri de tulburări sau sindrome hemoragice datorite atingerii procesului de coagulare sînt provocate de alterarea etapei a doua a procesului de coagulare.

Acestea sînt în legătură cu protrombina şi constau în hipoprotrombinemii care sînt constituţionale şi secundare. Hipoprotrombinemiile constituţionale pot interesa, cum s-a arătat recent, fie protrombina *B* (protrombina clasică), fie protrombina *A*. S-a mai arătat că poate să fie vorba de o hipoaccelerinemie constituţională, denumită şi parahemofilie, sau boala Owren. De asemenea, poate să fie vorba şi de o hipoconvertinemie constituţională (boala Alexander).

Tulburările hemoragice prin hipoprotrombinemie sînt mai frecvent datorite unor hipoprotrombinemii secundare sau simptomatice, provocate de factori diverşi, nutritivi, carenţiali sau toxici. Tot în a doua etapă a coagulării pot să apară hipoaccelerinemii şi hipoconvertinemii, precum şi sindrome cu tulburări hemoragice datorite unei scăderi a trombinei în urma acţiunii unor factori toxici şi, mai ales, unei hiperheparinemii.

Hipoprotrombinemii constituţionale. Hipoprotrombinemia constituţională este destul de rară. Sindromul a fost descris de Quick şi apoi au fost relatate mai multe observaţii de acelaşi fel. Quick a publicat studiul unei familii, la care mama şi fiica aveau protrombina redusă la 45%, pe cînd tatăl şi alţi 2 fii aveau concentraţia normală. În cazurile relatate de Quick hipoprotrombinemia era deasupra pragului care duce la tulburări hemoragice. În altă observaţie de hipoprotrombinemie, scăderea concentraţiei protrombinei era sub limita inferioară şi existau manifestări clinice hemoragice la nivelul pielii, mucoaselor şi ţesuturilor.

În aceste hipoprotrombinemii constituţionale, vitamina K este lipsită de eficacitate.

În ultimul timp au fost descrise şi sindrome hemoragice constituţionale, datorite nu lipsei de protrombină, ci de factor V. Aceste sindrome au fost descrise de Owren în 1947, sub numele de *parahemofilie*. El a demonstrat că bolnava respectivă nu răspundea nici la tratament cu vitamina K, nici la transfuzii de sînge conservat, ci doar la transfuzii de sînge proaspăt. Era vorba de lipsa proaccelerinei (factorul V), care se găseşte în plasmă şi care, sub influenţa trombinei şi a tromboplastinei şi în prezenţa ionilor de calciu, se transformă în factor VI, adică în accelerină. În ultimul timp, s-au descris o serie de cazuri de parahemofilie congenitală, de către mai mulţi autori, între care Frank, Vries şi autorul sovietic Abesganz. Sindrome hemoragice de acest fel, prin lipsa factorului V sau prin hipoaccelerinemie, se întîlnesc şi în afecţiunile hepatice, în scarlatină, în leucemii şi după traumatisme chirurgicale.

Mai recent, Alexander a descris o observaţie de sindrom hemoragic prin lipsa congenitală a factorului VII (boala Alexander). Sindrome hemoragice prin hipoconvertinemie se întîlnesc relativ frecvent la nou-născuţi cu hipoconvertinemie, ca şi în icterul mecanic, în hepatite şi în cirozele hepatice (Koller).

S-a demonstrat, de asemenea, că dicumarolul are un efect defavorabil asupra factorului VII sau a convertinei, a cărei sinteză o influenţează, ca şi sinteza protrombinei; se admite chiar că sinteza convertinei este mai uşor influenţată de dicumarol.

Hipoprotrombinemii secundare. Hipoprotrombinemiile secundare sau simptomatice sînt cu mult mai des întîlnite decît cele constituţionale şi ele constituie cauza cea mai frecventă a manifestărilor hemoragice datorite alterării procesului de coagulare.

Mecanismul lor de apariţie este complex şi este realizat de cele mai multe ori în clinică, sau experimental, prin intermediul unui factor nutritiv, carenţa precursorilor protrombinei sau, şi mai des, prin carenţă primitivă sau secundară de vitamină K, vitamină care activează catepsina, enzima hepato-celulară care elaborează protrombina.

Scanned with OKEN Scanner

Celula hepatică elaborează în mod specific şi proconvertina, cum au demonstrat cercetările făcute de Owren, Koller şi Alexander. Ele au demonstrat că vitamina K participă la sinteza hepatică a proconvertinei în condiţii identice cu ceea ce se întîmplă pentru protrombină.

Tot cercetările recente au demonstrat că celula hepatică elaborează probabil şi proaccelerina, după cum rezultă din lucrările lui Sykes, Seegers şi Ware, şi este posibil ca vitamina K să catalizeze şi această sinteză.

Aşadar, ficatul sintetizează factorii de coagulare: protrombina, proconvertina şi proaccelerina, astfel încît starea funcţională a celulei hepatice şi condiţiile de metabolism al vitaminelor K sînt elemente fundamentale ale echilibrului, sau dezechilibrului activităţii protrombinice a plasmei.

Deci, pentru realizarea condiţiilor optime de echilibru trebuie să existe o alimentaţie echilibrată, care să aducă cantităţi suficiente de vitamină K (filochinona). În acelaşi timp, este nevoie să existe o floră intestinală capabilă să sintetizeze vitamina K_2 (farnochinona), o colereză normală şi o bilă normală la nivelul intestinului, pentru a permite resorbţia vitaminei K, o mucoasă intestinală normală, care să asigure absorbţia vitaminei, o circulaţie portală normală şi, în sfîrşit, o stare funcţională normală a celulei hepatice.

Deci, datorită unor factori foarte diferiţi, sinteza acestor factori de coagulare nu poate fi realizată în mod normal, putînd să apară tulburări hemoragice prin carenţă de vitamină K. Aceasta poate să fie primitiv alimentară sau secundară, prin perturbarea florei intestinale, prin lipsă de bilă în intestin, prin tulburări intestinale de absorbţie, prin tulburări de transport de origine portală sau prin tulburări de sinteză de origine hepatică.

Fiecare din aceste posibilităţi poate să dea naştere la sindrome hemoragice.

Tulburări hemoragice prin lipsă de aport alimentar de vitamină K, ducînd la tulburări hemoragice, sînt cunoscute la puiul de găină supus la un regim lipsit de grăsimi. La mamifere, acest sindrom carenţial este mai greu de realizat, dată fiind elaborarea intestinală de vitamină K.

Un sindrom hemoragic asemănător ca patogenie apare la nou-născut, deoarece la naştere există totdeauna o hipoprotrombinemie moderată (de 60—70%), care se accentuează în primele zile ale vieţii, putînd să scadă la cifre foarte joase, pînă la 30% sau 15%, pentru ca apoi protrombinemia să crească şi să atingă, spre a zecea zi de la naştere, 100%. Această hipoprotrombinemie a nou-născutului explică tulburările hemoragice care survin de cele mai multe ori în a doua sau a treia zi de la naştere. Acestea se manifestă prin hemoragii digestive, hematemeze sau melene, sau hemoragii ombilicale, urinare, sau genitale şi uneori cefalhematomul nou-născutului. Ele dispar după administrare de vitamină K. Se admite că această hipoprotrombinemie este datorită faptului că la nou-născut flora intestinală fiind absentă, nu se elaborează vitamina K în intestin.

Hipoprotrombinemiile prin tulburarea utilizării vitaminei K sînt cele mai frecvente. Ele se întîlnesc în special cînd bila lipseşte din intestin vreme mai îndelungată. Sindromele cele mai accentuate sînt realizate în cursul lipsei totale de bilă în intestin, ca în litiazele inclavate pe coledoc, sau în neoplasmul de cap de pancreas, sau la bolnavii cu fistule biliare cronice. Manifestări, uneori destul de importante prin acelaşi mecanism pot să apară şi în cazurile de hipocolie, datorită unei atingeri a colerezei.

Experimental, s-a demonstrat că fistula biliară la cîine duce în mod constant la hipoprotrombinemie importantă cu sindrom hemoragic. Acesta dispare, fie prin reinjectarea bilei în stomac, fie prin administrarea de doze masive de vitamină K.

În aceste cazuri apar în special hemoragii gastro-intestinale, gastro- şi enteroragii, manifestate prin hematemeze şi melene profuze. În acelaşi timp, apar echimoze cutanate şi hemoragii la nivelul mucoaselor. Totdeauna în aceste cazuri protrombinemia este scăzută

și de multe ori această scădere poate fi decelată rapid, după instalarea retenției biliare. Manifestările hemoragice apar de obicei cînd protrombina scade sub 40% din cifra normală. De cele mai multe ori, aceste tulburări hemoragice, datorite hipoprotrombinemiei prin lipsa utilizării vitaminei K, cedează rapid și uneori total după administrarea de vitamină K și de săruri biliare pe cale bucală, sau prin administrare de vitamină K naturală în injecții.

Tulburări hemoragice prin același mecanism pot să apară și cînd este vorba de o tulburare de absorbție a vitaminei K, în cursul afecțiunilor intestinale. S-a demonstrat în special că hipoprotrombinemiile și manifestările hemoragice pot să apară în cursul recto-colitelor ulceroase, al rezecțiilor intestinale întinse, fistulelor gastro-colice sau polipozelor intestinale. Tulburările pot fi ameliorate prin administrare de vitamină K și săruri biliare.

Manifestări hemoragice de același fel au putut fi, de asemenea, observate în ultimul timp, în urma administrării mai îndelungate de antibiotice cu acțiune inhibitoare asupra florei intestinale și, în speță, a celei care participă la sinteza vitaminei K. În aceste cazuri, după administrare de sulfamide cu absorbție rapidă sau lentă, ca și după administrarea de teramicină, cloromicetină, aureomicină sau streptomicină pe cale bucală, se pot observa o scădere a protrombinei și apariția de tulburări hemoragice. S-a mai demonstrat că accidentele hemoragice, ca și hipoprotrombinemia, care apar după tratament intensiv și prelungit cu salicilat de sodiu pentru afecțiuni reumatismale, sînt datorite tot inhibiției florei intestinale, sintetizatoare a vitaminei K. S-a demonstrat de asemenea că uneori, la bolnavii care utilizează vreme îndelungată, pentru ameliorarea tranzitului intestinal, ulei de parafină, pot să apară hipoprotrombinemie și tendința la hemoragii, datorită faptului că uleiul de parafină antrenează vitaminele liposolubile și, în speță, vitamina K.

Manifestări hemoragice de aceeași origine și prin același mecanism pot să apară atunci cînd există leziuni portale (flebită, compresiune, hipertensiune).

În aceste cazuri, tulburările de transport ale vitaminei K la ficat duc la carență de filochinonă și la tulburări în sinteza factorilor de coagulare cu sindrom hemoragic.

În sfîrșit, deseori pot fi observate tulburări hemoragice și scăderea protrombinemiei, precum și a proconvertinemiei și a proaccelerinemiei, în cazuri de leziuni hepatice datorite, fie unor factori toxici (cloroform, arsenic, fosfor etc.), fie unor intoxicații medicamentoase, fie unor infecții, ca hepatita epidemică, fie unor tulburări ischemice, ca în staza cardiacă, ciroza cardiacă, cirozele atrofice sau colostază. În aceste cazuri, este vorba de o insuficiență funcțională a celulei hepatice în elaborarea protrombinei. Tratamentul cu vitamină K, chiar în doze considerabile, nu duce în aceste cazuri la o restabilire a funcțiilor hepatice, rezultate mai bune putînd fi obținute mai ales cu tratamentele patogenice ale alterării hepatice.

Uneori, sindrome hemoragice asemănătoare pot fi observate în stările carențiale accentuate și mai ales în carențele accentuate de proteine, prin lipsă de aport a precursorilor protrombinei care sînt în special tirozina și triptofanul, aminoacizi esențiali pe care organismul nu poate să-i sintetizeze.

SINDROME HEMORAGICE PRIN HIPOPROTROMBINEMIE ȘI HIPOCONVERTINEMIE PRIN INTOXICAȚIE CU DICUMAROL

Afecțiunea este cunoscută din anul 1931, cînd Schönfield, un veterinar canadian, a descris un sindrom hemoragic grav, care se observă la vitele hrănite cu trifoi mucegăit. S-a notat atunci, că hemoragiile erau datorite unei prelungiri a timpului de coagulare și s-a precizat ulterior, de către Quick, că această întîrziere era datorită unei hipoprotrombinemii importante. Recent, s-a stabilit că în aceste cazuri există o deficiență și mai importantă de proconvertină.

S-a arătat că factorul toxic incriminat este derivat din cumarină, metilen-bis-4-hidroxicumarina sau dicumarolul, care are o formulă chimică foarte apropiată de a vitaminei K.

Dicumarolul are un efect anticoagulant. El este utilizat în terapeutică sub formă de produse de sinteză, mai ales sub formă de săruri de litiu şi de sodiu ale metilenbisoxicumarinei. Dicumarolul, care este o adevărată antivitamină K, inhibă sinteza hepatică a protrombinei şi proconvertinei, iar într-un grad mai mic, inhibă şi sinteza proaccelerinei. După administrarea sa, există o fază de latenţă de 24 de ore, necesară consumării factorilor de coagulare circulanţi; apoi apare scăderea activităţii protrombinice.

Cînd se administrează o doză mică de dicumarol la normal, el blochează numai o parte din funcţia parenchimului hepatic. Cînd ficatul este deja atins, atunci dicumarolul determină o scădere mult mai importantă a sintezei protrombinei.

În afară de dicumarol, alte substanţe care au acţiune de antivitamină K sînt şi cele care inhibă sinteza colică a vitaminei K (sulfaguanidina, sulfatiazolul, cloromicetina, aureomicina şi streptomicina).

După administrarea de doze mari de dicumarol, tulburările hemoragice pot fi foarte grave. Ele sînt caracterizate prin apariţia de echimoze la nivelul pielii, de hemoragii la nivelul mucoaselor (gingivoragii şi epistaxis) şi mai ales de hemoragii viscerale, cum am observat în cazurile noastre (hematurii şi gastro-enteroragii).

Protrombinemia, ca şi proconvertinemia ating deseori cifre foarte joase. În aceste cazuri, tratamentul cu vitamină K sintetică dă rezultate mediocre, rezultate mult mai favorabile putîndu-se obţine cu vitamina K naturală (filochinona). De multe ori şi în aceste condiţii ameliorarea se produce foarte lent, rezultate eficace neputîndu-se obţine decît prin perfuzii de sînge proaspăt sau de plasmă, care aduc factorii plasmatici de coagulare ca atare.

SINDROME HEMORAGICE PRIN HIPOTROMBINEMIE

Deficitul de trombină poate fi datorit, fie lipsei de tromboplastină, fie unui deficit de protrombină, de convertină sau de accelerină.

El poate să apară şi datorită existenţei unui antifactor VIII, cum se întîmplă la hemofilici, adică apariţiei de antiglobulină antihemofilică. Aceasta este datorită faptului că prin acest aport repetat de globulină antihemofilică, sau factor VIII prin transfuzii, organismul reacţionează, formînd un anticorp respectiv.

Deficitul de trombină şi tulburările hemoragice consecutive mai apar prin inactivarea trombinei pe cheagul de fibrină, ca şi prin acţiunea antitrombinei progresive (A.T.P.), care transformă trombina activă într-o formă inactivă (metatrombină), sau prin aşa-zisa a patra antitrombină, descrisă de Seegers, care inactivează trombina pe măsură ce se formează.

Cele mai frecvente şi importante manifestări hemoragice datorite deficitului de trombină sînt însă urmarea unei hiperheparinemii, consecutive unei producţii excesive de heparină, sau unei administrări de heparină în doze importante.

Cum am observat şi noi, în leucemiile în care se găseşte o mare cantitate de mastocite există tulburări de coagulare, cu apariţia unui sindrom hemoragic.

S-a demonstrat că în cursul şocurilor anafilactice se pune în libertate o cantitate importantă de heparină de origine hepatică. Excluderea circulatoare a ficatului împiedică apariţia hiperheparinemiei şi a incoagulabilităţii sîngelui. Sărurile biliare, curara, uneori atropina şi morfina, duc la creşterea heparinemiei şi la apariţia de tulburări hemoragice. Acestea dispar după administrarea de sulfat de protamină sau de albastru de toluidină. Aceste 2 substanţe sînt ele însele anticoagulante, dar combinîndu-se cu heparina, nu numai că îşi pierd puterea anticoagulantă, dar neutralizează şi pe aceea a heparinei.

Scanned with OKEN Scanner

În legătură cu descărcarea de heparină tisulară au fost puse accidentele hemoragice, uneori foarte grave sau fatale, care se observă după șocurile traumatice și în șocurile după arsuri. În aceste cazuri, din cauza hiperheparinemiei sîngele devine incoagulabil și apar hemoragii profuze la nivelul mucoaselor viscerelor și al pielii.

Tratamentul acestor hemoragii se face prin administrarea de sulfat de protamină sau albastru de toluidină, antagoniști ai heparinei și, în același timp, prin perfuzii de sînge sau plasmă.

SINDROME HEMORAGICE DATORITE ALTERĂRII ETAPEI A TREIA A PROCESULUI DE COAGULARE

Aceste sindrome se datoresc în special atingerii cantității de fibrinogen, în urma scăderii sau absenței sale constituționale, sau prin scăderea sa datorită unor factori diverși. Fibrinogenul poate să scadă, sau poate să dispară complet din sînge și în urma acțiunii unei hiperfibrinolize.

Există, așadar, în această ultimă etapă a procesului de coagulare, 3 categorii de tulburări sau de sindrome hemoragice, datorite, fie unei afibrinemii congenitale, fie unei fibrinopenii căpătate, fie unei hiperfibrinolize.

Afibrinemii și fibrinopenii congenitale. Scăderea fibrinemiei poate fi constituțională, sau căpătată, și poate fi de grade diferite, de la hipofibrinemie mai mult sau mai puțin marcată, pînă la afibrinemie totală.

Prima dată, Whipple, în 1912, a descris un caz de purpură cu diminuarea fibrinei sanguine, survenită în perioada terminală a unei ciroze hepatice. În 1927, Apitz a studiat un caz de afibrinemie totală dobîndită, iar Risac, în 1925, a relatat o observație de fibrinopenie constituțională.

Sînt cunoscute acum în literatura medicală observații de bolnavi la care fibrina era dispărută complet din sînge, sau se găsea sub 0,50 $g^0/_{00}$, oscilînd între 0,15 și 0,50 $g^0/_{00}$.

Afibrinemiile au fost observate la copii sub 14 ani. În aceste cazuri a fost notată totdeauna o consanguinitate a părinților, ceea ce nu se întîlnește la hipofibrinemii.

În afibrinemii au fost notate, în 50% din cazuri, hemoragii ombilicale. Evoluția este de cele mai multe ori gravă și copiii nu ating vîrsta adolescenței.

În hipofibrinemiile congenitale se găsesc de asemenea, cel mai des, înrudiri și existența de tulburări hemoragice în antecedente și la colaterali. Începutul hemoragiilor se face mai tîrziu, cu toate că cei mai mulți dintre bolnavi încep să sîngereze chiar din copilărie. Bolnavii prezintă echimoze, hematoame și gingivoragii, epistaxis, melenă, menoragii, care apar după traumatisme minime, fenomene asemănătoare cu cele ce se produc la hemofilici.

Fibrinopenii secundare sau dobîndite. Aceste fibrinopenii sînt relativ frecvente și destul de bine cunoscute. Ele survin mai ales la hepatici, fie în cursul icterului grav, cînd apare o mare fibrinopenie, fie în cursul carcinomatozelor generalizate, care interesează și măduva și splina, cum a arătat în special Jürgens.

Mult mai frecvente sînt fibrinopeniile medii și ușoare. Se admite în general că, atunci cînd fibrinemia cade sub limita inferioară fiziologică de 2 $g^0/_{00}$, pot să apară alterări de coagulare și tulburări hemoragice. În aprecierea fibrinemiei trebuie avut în vedere faptul că fibrinemia fiziologică este mai mică la tineri și că atinge cifre mult mai importante la arterioscleroși. La nou-născut, există în primele zile hipofibrinemie, precum și hipoprotrombinemie, ceea ce explică tendința hemoragipară la această vîrstă.

Micile fibrinopenii sînt relativ frecvente mai ales în cursul icterelor grave, în cursul hepatitei epidemice, leziunilor toxice hepatice, cirozei hepatice și cirozei cardiace.

Scanned with OKEN Scanner

Simptome. Fibrinopeniile pot simula, ca manifestări, alte sindrome hemoragice, mai ales hemofilia, hemoragiile survenind, ca şi în aceasta, din timpul copilăriei şi al adolescenţei; deseori există o tară familială, dar nu cu exclusivitate masculină şi transmitere feminină. Pe de altă parte, dacă manifestările hemoragice la nivelul tegumentelor pot fi asemănătoare, în fibrinopenii nu există de obicei hemartroze.

Diagnosticul de fibrinopenie se poate face deseori la patul bolnavului, cînd fibrinopenia este sub 0,80 g‰. În aceste cazuri, coagularea se face în mod deosebit, şi anume, coagulul se produce înaintea sedimentării, făcîndu-se un microcheag cruoric care cade la fundul tubului şi care este ineficace, neputînd împiedica să se producă sedimentarea în mod secundar. Acest fenomen de coagulare-sedimentare a microcheagului cruoric permite diagnosticul diferenţial cu hemofilia, în care se produce fenomenul invers de sedimentare-coagulare, cu cheag voluminos şi consistent, dar numai plasmatic, cruoric la partea inferioară, plasmatic la partea superioară.

Tratamentul poate fi simptomatic sau patogenic, utilizîndu-se în primul rînd administrarea de fibrinogen ca atare, sau de sînge proaspăt. În afibrinemii cantitatea de fibrină din sînge creşte la o oră după transfuzii. Dacă bolnavul nu prezintă anemie, se poate face perfuzie numai de plasmă şi nu de sînge total. Se pot face de asemenea uneori perfuzii de sînge conservat, dat fiind că fibrinogenul se păstrează prin conservare, dar trebuie avut în vedere că fibrinogenul prezintă modificări calitative. S-a susţinut, de asemenea, că excitarea sistemului reticulo-histiocitar, prin injectare de albastru de tripan, are acţiune fibrinopoetică.

Cînd fibrinopenia este secundară, în special în afecţiunile hepatice toxice prin anoxie sau carenţiale, tratamentul va fi făcut în legătură cu originea tulburărilor hepatice. Alimentaţia trebuie să aducă bolnavilor aminoacizii necesari elaborării fibrinogenului de către celula hepatică şi sistemul reticulo-histiocitar. Se pot administra, de asemenea, factori de nutriţie pentru refacerea morfologică şi funcţională a celulei hepatice.

Sindrome hemoragice prin fibrinoliză. Tulburările hemoragice prin hiperfibrinoliză au fost observate de mai multă vreme în cursul şocurilor traumatice, hemoragice, sau după arsuri. Mult mai recent, au fost descrise relativ numeroase cazuri de hemoragii zise cataclismice prin hiperfibrinoliză în legătură cu chirurgia de exereză pulmonară sau cu patologia obstetricală, în legătură cu desprinderea prematură a placentei şi intoxicaţia gravidică. S-a demonstrat că aceste hemoragii brutale, care apar la bolnavi fără nici un trecut hemoragic, sînt în legătură cu incoagulabilitatea sîngelui, prin dispariţia fibrinogenului circulant. Se admite că această dispariţie se datoreşte unei fibrinogenolize acute. Este ştiut că, atît plămînul, cît şi uterul, mai ales gravid, constituie izvoarele cele mai bogate de tromboplastină, dar şi de activator al profibrinolizinei din plasmă.

Simptome. Sindromul hemoragic apare brutal la persoane în plină sănătate aparentă, fără tulburări hemoragice anterioare; el este provocat, fie prin chirurgie de exereză pulmonară (lobectomie sau pneumonectomie), fie prin tulburări obstetricale (desprindere de placentă sau accidente *post partum*).

În chirurgia pulmonară, observaţiile publicate în ultimul timp sînt caracteristice. După efectuarea lobectomiei, care decurge în condiţii normale, se constată hemoragii în pînză. La un bolnav, a fost nevoie de 4 litri de sînge stabilizat pentru reanimarea preoperatoare. După ce s-a închis toracele şi bolnavul a fost aşezat în pat, s-a constatat, la 3/4 oră, că pe dren s-au scurs 3 litri de sînge şi operatul era în colaps. Perfuzia a fost reluată şi completată cu transfuzii directe de la braţ la braţ. La acest bolnav s-a introdus, timp de 12 ore, 7 900 ml sînge stabilizat, 3 750 ml sînge proaspăt şi 500 ml plasmă, deci aproximativ 12 litri de sînge şi plasmă fără nici un efect, sîngele rămînînd în permanenţă fluid şi necoagulînd.

Scanned with OKEN Scanner

În patologia obstetricală au fost publicate cazuri similare de tulburări hemoragice, cu incoagulabilitate sanguină totală, prin dispariţia completă a fibrinogenului.

S-a constatat, la unii din aceşti bolnavi, o scădere rapidă a fibrinogenului, precum şi o scădere progresivă a protrombinei şi a proteinelor, ceea ce arată că se produce o proteoliză care interesează nu numai factorii de coagulare.

Diagnosticul, în aceste cazuri de sindrome hemoragice acute foarte grave, este dificil. Sîngele recoltat prezintă o stare de incoagulabilitate totală prin afibrinemie, dar trebuie demonstrat că incoagulabilitatea este secundară atingerii elaborării fibrinei de către ficat, sau este datorită unui proces fibrinolitic.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu toate sindromele hemoragice, dar neexistînd modificări trombocitare, nici de fragilitate capilară, el trebuie făcut cu tulburările hemoragice prin alterarea procesului de coagulare, cu afibrinemiile congenitale, precum şi cu afibrinemiile cîpătate.

Patogenia acestor afibrinemii grave, cataclismice, de cele mai multe ori mortale, este oarecum elucidată.

S-a arătat, că această completă disoluţie a fibrinei este datorită unei enzime fibrinolitice, *fibrinolizina*, denumită uneori *lizină*, *plasmină* sau *triptază*. Mecanismul de apariţie în sînge a acestei fibrinolizine este mai puţin cunoscut.

S-a demonstrat, însă, că serul de cîine normal nu conţine această enzimă (fibrinolizina sau lizina) sub formă activă, ci sub forma unui precursor inactiv, denumit profibrinolizina (prolizina). Lewis şi Fergusson au arătat că, pentru conversiunea profibrinolizinei în fibrinolizină, este nevoie de un activator, denumit fibrinolizokinază. Dar, cu toate că această fibrinolizokinază se găseşte în ser, în condiţii fiziologice normale, ea este inhibată de către o antifibrinolizokinază, păstrîndu-se astfel echilibrul fiziologic normal. Existenţa acestei substanţe sau grup de substanţe n-a fost demonstrată, dar există fapte indirecte, care arată existenţa sa. S-a demonstrat că anumite produse bacteriene, ca streptokinaza şi stafilokinaza, au activitate fibrinolizokinazică.

De asemenea, că profibrinolizina poate fi activată şi de o fibrinolizokinază tisulară şi că în special ţesutul pulmonar constituie un izvor bogat de fibrinolizokinază. Se admite, pe de altă parte, că traumatismul pulmonar poate pune în circulaţie un exces de fibrinolizină, care duce la liza fibrinogenului.

Anatomie patologică. În observaţiile publicate de sindrome hemoragice prin fibrinoliză totală, în cazurile de patologie pulmonară sau obstetricală, se găsesc mari hemoragii în cavitatea pleurală, sau, respectiv, în cavitatea uterină şi hemoragii difuze în pînză.

Evoluţia este de cele mai multe ori extrem de rapidă, cataclismică. Ea este oprită în timpul cît se practică şi atîta vreme cît durează perfuzia.

Prognosticul este extrem de grav şi cazurile publicate au fost totdeauna mortale.

Tratamentul este, fără îndoială, indicat de starea bolnavului, şi urmăreşte înlocuirea masei sanguine pierdute prin perfuzii de sînge, cu care se menţine o hematoză normală. Dar, cum a arătat Soulier, cînd se injectează sînge, se injectează de asemenea profibrinolizină, care alimentează fenomenele de liză, deci este mult mai indicat de a injecta globule roşii spălate, sau masă globulară. Practic este însă dificil de a avea la dispoziţie suspensie globulară în cantitate aşa de mare. Soluţia de fibrinogen, sau fracţiunea I Harvard, conţine de asemenea prolizină. De aceea trebuie făcute transfuzii de sînge şi, cînd este posibil, pentru a proteja sîngele injectat, să se adauge factori antilitici, ca inhibitorul din soia.

Scanned with OKEN Scanner

SINDROME HEMORAGICE DE ORIGINE MIXTĂ

Experimental, pot fi realizate tulburări hemoragice cu mecanism patogenic unic, de origine trombocitară, sau prin alterarea peretelui capilar, sau a procesului de coagulare; în patologie însă, mecanismul patogenic al accidentelor hemoragice poate fi uneori unic, dar de cele mai multe ori el este mult mai complex. El poate fi complex chiar atunci cînd este vorba numai de tulburări hemoragice prin alterarea procesului de coagulare, fiind interesate uneori mai multe etape ale acestui proces. De pildă, în anumite cazuri nu este vorba numai de tulburări hemoragice prin alterarea mecanismului de coagulare numai prin hipoprotrombinemie, ci, eventual, şi prin hipoconvertinemie şi, concomitent, şi prin hipofibrinemie.

În patologia umană este cunoscută asocierea de tulburări de coagulare şi de tulburări trombocitare, realizînd sindromul descris de Chevallier sub numele de hemofilohemogenie.

În aceste cazuri este vorba, atît de întîrzierea coagulării, cît şi de prelungirea timpului de sîngerare, iretractibilitatea cheagului şi de trombopenie. Acest sindrom mixt hemofilo-hemogenic sau trombopenic este observat relativ deseori, mai ales în cursul afecţiunilor hepatice, al splenomegaliilor cu hipersplenism, sau anumitor intoxicaţii sau infecţii.

Acest sindrom mixt, care este de cele mai multe ori secundar sau dobîndit, poate fi, după Chevallier, constituţional, întîlnindu-se tot atît de des la bărbaţi, cît şi la femei. Primele manifestări hemoragice apar mult mai tardiv decît în hemofilie şi este vorba în special de echimoze, gingivoragii şi epistaxis.

Hematologic, se găseşte o întîrziere netă dar moderată a coagulării, precum şi o prelungire a timpului de sîngerare cu cheag puţin retractil.

Evoluţia este de obicei cronică, cu puseuri neregulate. Autorii au arătat că tratamentul poate disocia trecător tulburarea hemofilică de tulburarea hemogenică, injecţiile de ser putînd corecta tulburarea de coagulare, fără să modifice timpul de sîngerare, pe cînd iradierea splinei face să dispară tulburările trombocitare, lăsînd să persiste tulburările de coagulare.

Pe de altă parte, deseori numeroşi factori de origine endocrină, nutritivă sau toxică pot să atingă, concomitent, una sau mai multe faze ale procesului de coagulare şi să ducă totodată la alterarea peretelui capilarelor, cu fragilizarea lor şi la o insuficienţă trombocitară, cantitativă sau calitativă.

Este cunoscut că, în special în patologia glandulară, hipersplenismul poate provoca tulburări hemoragice, cu mecanisme patologice unice (trombocitare, de capilare, sau de coagulare) sau duble (trombocitare şi de capilare, sau trombocitare şi de coagulare), sau, în sfîrşit, mecanisme trivalente (trombocitare, de capilare şi de coagulare). Deseori hipersplenismul provoacă, la anumiţi bolnavi, în acelaşi timp, trombopenie prin atingerea, atît a trombocitodiabazei, cît şi a trombocitopoezei, fragilitate de capilare, precum şi alterări hepatice, ducînd pînă la ciroză splenogenă, cu tulburări hemoragice de coagulare.

Aceeaşi patologie hemoragipară bi- sau trivalentă poate fi provocată şi de stările de hiperfoliculinie. Aceasta poate să ducă la atingerea, izolată sau concomitentă, atît a peretelui capilarelor, precum şi la trombopenie şi la tulburări funcţionale hepatice, cu atingerea procesului de coagulare.

Foarte deseori, de asemenea, factori toxici, ca arsenicul în tratamentele intensive cu produşi arsenicali, fosforul, sulfamidele etc. pot să producă sindrome hemoragice deseori foarte grave, prin mecanisme duble sau triple, de trombopenie şi uneori panmieloftizie, fragilitate de capilare, leziuni hepatice pînă la distrofie acută, cu tulburări grave şi multiple, prin alterarea factorilor de coagulare.

Scanned with OKEN Scanner

Simptomele acestor sindrome hemoragice mixte sînt de cele mai multe ori în raport cu gravitatea tulburărilor hemoragice. Acestea se manifestă prin hemoragii, atît la nivelul pielii, cît şi al mucoaselor, seroaselor şi viscerelor.

Hematologic este vorba de atingeri concomitente, atît ale trombocitelor, cu trombopenie uneori pînă la dispariţia completă a trombocitelor în sîngele periferic, sau în sîngele medular, cu atingerea concomitentă a megacariocitelor, cu timp de sîngerare prelungit şi cheag iretractil; de fragilitate capilară crescută, pusă în evidenţă prin toate testele cunoscute şi de tulburări de coagulare, cu mecanisme multiple, datorită atingerii mai multor factori: tromboplastinogenaza trombocitară, protrombina, convertina şi fibrinogenul.

Diagnosticul, în aceste cazuri de sindrome hemoragice mixte, trebuie să precizeze intensitatea acestor tulburări şi gradul de participare al fiecărui mecanism, precum şi al fiecărui factor în apariţia sindromului hemoragic.

Formele clinice sînt în raport, atît cu gravitatea manifestărilor hemoragice, cu evoluţia lor, acută, subacută, sau cronică, precum şi cu mecanismul patogenic.

Tratamentul trebuie să fie patogenic, în raport cu originea trombocitară, capilară, sau de coagulare a sindromului hemoragic interesînd toate aceste mecanisme.

PATOLOGIA SISTEMULUI RETICULO-HISTIOCITAR

A descrie patologia sistemului reticulo-histiocitar înseamnă a vorbi despre întreaga patologie, deoarece se poate spune că aproape nu există boală la care acest ţesut fundamental şi pluripotent să nu ia parte. Procesele patologice pun în valoare, după caz, una dintre cele 3 funcţii de bază ale sistemului.

Funcţia hematoformatoare a acestui sistem este solicitată în insuficienţe ale hematozei prin înmulţirea numărului de hematii, în diverse procese infecţioase prin creşterea leucocitelor, sau în procese hemoragice prin sporirea trombocitelor.

Alterările *funcţiei metabolice* se întîlnesc într-o măsură mai redusă, cu excepţia tezaurismozelor lipidice, unde depunerea de lipide şi înmulţirea celulelor reticulo-histiocitare este manifestă.

În ceea ce priveşte *funcţia de apărare*, procesele sînt mai greu de observat; totuşi, în cursul proceselor infecţioase celulele reticulo-histiocitare se hipertrofiază sau se hiperplaziază, mobilizîndu-se şi transformîndu-se. Uneori pot lua înfăţişări deosebite şi ajung să dea naştere astfel unor celule de alt tip decît celula histiocitară de la care au pornit.

Această reacţie hiperplazică a sistemului reticulo-histiocitar duce la aspecte anatomoclinice diferite, care vor fi studiate în capitolul reticulozelor sau al tumorilor reticulare.

În scop de apărare, celulele reticulo-histiocitare se pot uneori hipertrofia, luînd aspectul de celule epitelioide, celule gigante de tip Sternberg, megacariocite sau celule Langhans.

Celula eozinofilă, de asemenea este un histiocit transformat în vederea unei acţiuni de apărare. Prezenţa ei în măduvă nu este paralelă cu existenţa eozinofiliei periferice, deoarece eozinofilia nu este de origine medulară cum s-a crezut, ci se creează pe loc, în ţesuturi.

Prezentăm clasificarea reticulozelor propusă de Titu Vasiliu, inspirat după Uhlinger.

1. *Reticuloze inflamatoare*, în care este vorba de o proliferare de reacţie, simptomatică, a sistemului reticulo-histiocitar (S.R.H.) produsă prin bacterii, virusuri, paraziţi etc.
2. *Reticuloze fibroase.*
3. *Reticuloze metabolice*, caracterizate prin depunere sau fixare.
4. *Reticuloze hiperplazice simple (leucemice)* sau asociate.
5. *Reticuloze hiperplazice tumorale*, cu neoplazii locale sau generale.

Există autori care clasifică reticulopatiile în: inflamatoare, distrofice şi tumorale, creînd linii mult mai rigide între posibilităţile fiziologice şi aspectele morfologice. Această

Scanned with OKEN Scanner

diferenţiere este greu de susţinut. Bogomoleţ, studiind posibilitatea transformărilor tisulare, pe care el le numeşte mutaţii tisulare, arată că în organism există transformări permanente ale unui ţesut într-altul.

Este greu totuşi de a stabili, în cadrul hiperplaziilor reticulare, limita dintre benign şi malign. În literatură, unii autori numesc simplă hiperplazie ceea ce alţii descriu ca o formaţiune malignă.

Rohr subliniază că S.R.H. pe lîngă celule reticulate, reticulo-endoteliale şi histiocite cuprinde şi alte forme diferenţiate specific ca: plasmocite, mastocite, celule gigante şi fibroblaşti, arătînd că S.R.H. este un sistem de apărare, cu capacitatea de a răspunde la nevoi diferite prin aspecte structurale gradate, constituind expresia unei apărări.

Rohr clasifică bolile S.R.H. în 3 forme principale:

1. *Reticulo-endotelioze* (Letterer-Siwe, Gaucher, Niemann-Pick, leucemia monocitară).
2. *Reticulo-histomatoze* (plasmocitom, leucemie plasmocitară, osteoclastom).
3. *Reticulo-granulomatoze* (Schuller-Christian, Hodgkin, granulom eozinofil).

Nu există o diferenţă principială între reticuloză şi reticulo-sarcomatoză, ci numai una graduală. Nu se ştie, de asemenea, dacă generalizarea se face metabolic sau prin inducţie locală. Este probabil că ea se face pe ambele căi.

RETICULOZE INFLAMATOARE

O proliferare a sistemului reticulo-histiocitar cu caracter inflamator se întîlneşte într-o serie de boli în care leziunile anatomopatologice prezintă un aspect nodular, fibros, granulomatos, angiomatos sau pigmentar: endocardita lentă, mononucleoza infecţioasă, febra tifoidă, rickettsiozele, unele boli parazitare (malaria, histoplasmoza, eritemul polimorf etc.).

RETICULOZE PROLIFERATIVE

Inflamaţiile de tip proliferativ ale S.R.H., uneori cu prognostic grav, sînt cunoscute sub numele de limfogranulomatoze.

Granulomul reprezintă un mod de reacţie specific al ţesutului reticulo-endotelial faţă de diferiţi agenţi exogeni, infecţioşi.

Reacţia granulomatoasă, care este în realitate o reacţie proliferativă reticulo-histiocitară, poate fi caracterizată printr-o participare specială, intensă, a organelor limfoide constituind limfogranulomatoze generalizate sau localizate.

RETICULOZE PROLIFERATIVE BENIGNE

Formele benigne localizate se întîlnesc în clinică sub aspectul bolii Nicolas-Favre-Durand sau limfogranulomatoza inghinală. Alteori sînt generalizate, ca în sarcoid sau boala Besnier-Boeck-Schaumann, şi în limfomul giganto-folicular sau boala Brill-Symmers.

BOALA BESNIER-BOECK-SCHAUMANN

Este o reticulo-histiocitoză cu celule epitelioide răspîndite în întreg organismul, cu tendinţă la scleroză, putînd astfel să prezinte sindrome clinice dintre cele mai variate: cutanate, nervoase, oculare, musculare, viscerale, osoase etc. Aceste sindrome se pot prezenta uneori sub aspecte variabile, după cum sînt asociate 2 sau 3 între ele, determinînd tablouri clinice foarte complexe; alteori aceste aspecte clinice variate se pot succeda la intervale cu totul neregulate.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste aspecte variate explică de ce mult timp diversele manifestări ale bolii au rămas limitate în cadrul uneia sau alteia dintre specialităţi, fiind interpretate şi denumite în modul cel mai variat.

În ceea ce priveşte leziunile viscerale, acestea au rămas multă vreme complet ignorate şi au fost atribuite altor forme morbide, pînă cînd Boeck, şi mai ales Schaumann au ajuns la o vedere unitară asupra bolii.

În această boală sînt îndeosebi atinse splina şi ficatul, uneori putînd domina întregul tablou clinic.

Etiologia acestei boli nu este cunoscută. Unii au considerat boala ca fiind produsă de bacilul Koch, iar alţii ca o reacţie alergică condiţionată de acest bacil. Problema rămîne încă deschisă.

Simptome. Boala este cronică, cu evoluţie lungă şi progresivă, bolnavii bucurîndu-se de o stare generală satisfăcătoare pînă în stadiul final al bolii. Ea este ceva mai frecventă la femei.

Simptome generale: bolnavii sînt în general afebrili sau uşor subfebrili, inapetenţi, scad în greutate, rămînînd totuşi capabili de muncă, chiar dacă au apărut unele modificări în organe.

După o evoluţie benignă, care se poate prelungi ani de zile, boala duce în cele din urmă la adinamie, emaciere şi insuficienţă circulatoare.

Simptome locale. *Modificările cutanate* cele mai frecvente apar sub forma micronodulară a lupoidului miliar, numită şi sarcoidul Boeck, sau sub formă de infiltraţie difuză *(lupus pernio)*. Alteori se întîlnesc eriteme necaracteristice.

Adenopatiile sînt frecvente, se observă ganglioni mobili renitenţi şi nedureroşi, care ajung pînă la mărimea unei migdale. Este vorba de obicei de o poliadenopatie, mai frecvent fiind modificaţi ganglionii cervicali, axilari, cubitali, inghinali.

Amigdalele prezintă adesea modificări şi cercetarea lor histologică după amigdalectomie permite diagnosticul.

Splina. Splenomegalia, asociată sau nu cu hepatomegalie, se întîlneşte destul de frecvent.

Aparatul respirator. Manifestările respiratoare se prezintă sub următoarele 3 aspecte clinice:

1. Adenopatia hilară pseudotumorală, necazeificată.
2. Diseminarea în focare mici, răspîndite, amintind o tuberculoză miliară cu participarea ganglionilor hilari.
3. În fine, invadarea liniară, opacă, a parenchimului pulmonar, cu respectarea vîrfurilor.

Din punct de vedere fizic, explorarea plămînului este adesea neconcludentă sau complet negativă, iar simptomatologia subiectivă pulmonară adesea lipseşte.

Sistem osos. La nivelul scheletului, boala Boeck apare sub forma unei osteite multiple care se localizează mai ales la mîini şi picioare, în special pe falange.

La ochi se întîlneşte o irită cu aspect cronic, o conjunctivită nespecifică şi o coriioretinită.

Glandele salivare sînt de asemenea modificate, fapt dovedit prin cercetări histologice. Prin localizarea în acelaşi timp şi la glandele lacrimale apare complexul simptomatic descris de Mikulicz.

Mai pot fi interesate, prezentînd simptome foarte variate: glandele mamare, mucoasele căilor respiratoare, intestinul, rinichii, muşchii, pericardul, testiculul, epididimul, hipofiza, meningele şi sistemul nervos central. Într-un cuvînt, boala poate cuprinde toate organele.

Din punct de vedere biologic, în sînge se găseşte o alterare a raportului serine/globuline, în sensul unei hiperglobulinemii care merge paralel cu evoluţia sclerogenă a proliferării epitelioide.

Modificările hematologice sînt discrete. Se notează uneori o uşoară anemie, cu o leucopenie moderată şi o limfomonocitoză aproape constantă.

Datele morfologice şi funcţionale ale măduvei oaselor sînt contradictorii. Uneori se găseşte o hiperplazie a seriei roşii, alteori, dimpotrivă, o inhibiţie a activităţii eritropoetice. Aceeaşi discordanţă se poate găsi şi referitor la seria albă.

S-au găsit uneori, în puncţia sternală, noduli de granulaţie tipici, aşa cum i-a descris Boeck.

Anatomie patologică. Boala Boeck-Schaumann este caracterizată histologic prin nodulul constituit din celule epitelioide grupate. Picnoza nucleului şi cazeificarea lipsesc totdeauna, lucru care face deosebirea dintre nodulii Boeck şi un tubercul adevărat. De asemenea, coroana de limfocite este foarte puţin evidentă sau lipseşte uneori cu totul. Cîteodată pot apărea celule gigante de tip Langhans, dar sînt mult mai rare ca în tuberculoză, de cele mai multe ori lipsesc complet.

În splină se constată o transformare epitelioidă cu lipsa totală a necrozei de cazeificare şi tendinţă la fibroză cu hialinizare.

Diagnostic pozitiv. Din punct de vedere clinic, diagnosticul se bazează pe caracterele tipice ale leziunilor cutanate, pulmonare, pe existenţa splenomegaliei cu sau fără adenopatii; de asemenea, pe aspectul histologic tipic din ganglionii extirpaţi şi din amigdale. Diagnosticul se poate preciza şi prin puncţia sternală, splenică sau hepatică (celule epitelioide dispuse în rînduri strînse ca solzii de peşte, înconjurate de rare celule limfoide).

Diagnosticul diferenţial se face îndeosebi cu tuberculoza, dar boala Boeck evoluează multă vreme cu stare generală bună şi cu afebrilitate.

Prognosticul este în general favorabil, deoarece boala progresează lent şi nu ameninţă viaţa. Au fost observate uneori remisiuni spontane. Prognosticul devine defavorabil cînd se produce trecerea spre o tuberculoză adevărată sau cînd se produc modificări pulmonare prin extinderea procesului scleros, care provoacă tulburări de circulaţie pulmonară şi duce, final, la insuficienţă cardio-pulmonară.

Tratament. Deşi natura tuberculoasă a acestei boli a fost contestată, totuşi s-au obţinut uneori rezultate bune prin tratamentul cu streptomicină şi hidrazidă.

Se recomandă de asemenea cure de repaus la altitudine medie, hrană substanţială, polivitamine.

Năstase, Speranţa şi Dimitriu au obţinut rezultate încurajatoare prin terapie tisulară Filatov, asociată cu administrarea vitaminei D_2 şi aplicaţie locală de zăpadă carbonică.

Splenectomia este indicată numai în forma splenomegalică a sarcoidozei cu fenomene de hipersplenism şi tulburări accentuate. Boala este generală şi se citează cazuri cînd după faza hepato-splenomegalică, cu splenectomie consecutivă, au urmat manifestări cutanate.

BOALA BRILL-SYMMERS

La limita dintre reticulozele benigne şi cele maligne se situează *limfomul gigantofolicular sau boala Brill-Symmers.*

Descrisă în 1926, de Brill, ca o hiperplazie generalizată cu foliculi giganţi a ganglionilor limfatici şi a splinei, boala evoluează ani de zile fără caractere de malignitate histologică sau clinică.

În literatură sînt cunoscute pînă în prezent circa 350 de cazuri, dintre care cîteva s-au publicat şi la noi în ţară. Boala trebuie considerată ca o stare preneoplazică.

Scanned with OKEN Scanner

Simptome. Limfoblastomul benign apare la vîrsta medie, între 30 şi 45 de ani, cu debut lent, insidios. El constă din apariţia unei adenopatii fără alterarea stării generale. În genere sînt atinşi ganglionii superficiali (latero-cervicali, axilari, inghinali), alteori cei profunzi, care iau caracterul unor mase tumorale. Ganglionii sînt elastici, nedureroşi.

Splina este mărită în 30—60% din cazuri.

Evoluţia este continuă, fără febră şi multă vreme fără slăbire. Pot fi interesate glanda lacrimală şi parotidele; uneori apar manifestări cutanate variate, de tipul eczemelor, micozisului fungoid etc.

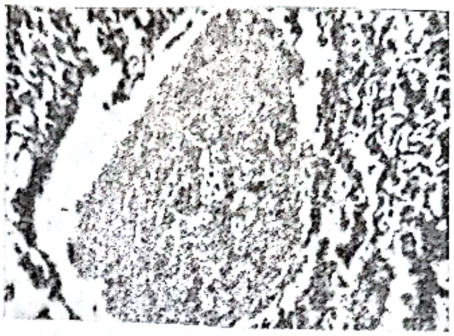


Fig. 79 — Hiperplazie considerabilă a unui centru germinativ dintr-un ganglion limfatic al unui bolnav suferind de boala Brill-Symmers. Bogată depunere de limfocite la periferie.

Nu există modificări sanguine caracteristice; viteza de sedimentare este în genere normală, ca şi alte probe funcţionale sau biologice.

Anatomie patologică. Examenul anatomopatologic precizează diagnosticul. Este caracteristică hiperplazia gigantă a foliculilor din ganglionii limfatici şi din splină, neîntîlnită în aşa măsură în nici o altă afecţiune. Hiperplazia păstrează caractere benigne (fig. 79).

Evoluţie. Se caracterizează printr-o evoluţie lentă şi aparent benignă, însă cu sfîrşit letal. În genere evoluţia este de 5—6 ani, uneori şi 10—12, sub tratament. De cele mai multe ori sfîrşitul se produce prin malignizarea leziunilor, boala transformîndu-se într-un reticulosarcom, limfosarcom, limfadenoză leucemică, limfogranulom Hodgkin. În acest stadiu starea generală se alterează, apare febra.

Diagnosticul se face prin eliminarea celorlalte boli de sistem şi mai ales prin examenul anatomopatologic.

Tratamentul constă în roentgenterapie, administrare de substanţe citostatice (azotiperită, TEM etc.) şi vitaminoterapie.

LIMFOGRANULOMATOZE PROLIFERATIVE MALIGNE

LIMFOGRANULOMATOZA MALIGNĂ SAU BOALA HODGKIN-PALTAUF-STERNBERG

Hodgkin descrie, în 1832, o boală caracterizată prin macropoliadenopatie cu splenomegalie, însoţită de febră şi slăbire în greutate, cu evoluţie cronic progresivă şi cu sfîrşit letal.

În 1897—1898, Paltauf şi elevul său Sternberg au insistat asupra granulomului şi asupra celulelor gigante particulare din această boală. De aceea, unii au numit-o boala Sternberg, alţii boala Paltauf-Sternberg.

Limfogranulomatoza malignă este o proliferare a S.R.H. cu caracter specific, care îmbracă forma unei boli infecţioase, dar are un caracter malign. Este caracterizată printr-o macropoliadenopatie asimetrică, fără tendinţă la supuraţie, însoţită de o febră de tip ondulant, la care se adaugă adesea splenomegalia şi mai rar tulburări cutanate, pleuro-pulmonare, hepatice, osoase sau nervoase.

Etiologie. Studiile anatomo-clinice au oferit cercetătorilor argumente serioase pentru a susţine, fie natura inflamatoare, fie pe cea neoplazică a bolii.

Trecînd peste părerea, neconfirmată îndeajuns, a lui Gordon şi Mc Intosh, că ar fi vorba de un virus, sau peste aceea a lui Bunting, care incriminează un germen din grupa *Corynebacterium*, teoria infecţioasă este susţinută, între anii 1948 şi 1949, de lucrările autoarei franceze Brun, care se străduieşte să dovedească din nou etiologia tuberculoasă a bolii, legată

în parte de problema încă neprecizată a multiplelor forme sub care se prezintă bacilul tuberculos.

După această autoare, prin cultura produselor granulomatoase s-ar fi izolat, fie virusul tuberculos în forma sa granulară, fie sub forma coco-bacilară.

Unele observaţii clinice şi de laborator pledează împotriva etiologiei tuberculoase a bolii. Astfel:

I. De cele mai multe ori tuberculoza este secundară granulomatozei.

II. Chiar dacă leziunea anatomică coexistă, se menţine o anumită individualitate a bolii.

III. Microbismul latent ganglionar este o realitate care nu poate fi trecută cu vederea şi care scade foarte mult valoarea datelor experimentale.

IV. Cutireacţia la tuberculină este constant negativă în boala Hodgkin.

În stadiul actual, natura tuberculoasă a bolii Hodgkin nu se poate socoti ca demonstrată. Totuşi, o anumită legătură este probabilă între tuberculoză şi granulomatoză.

De altă parte Roussy, Mosinger şi Dreyfuss susţin etiologia neoplazică a bolii Hodgkin. Alături de argumente ca: mărirea uneori uriaşă a ganglionilor, pătrunderea lor în lumenul venos şi invadarea în mod agresiv a ţesuturilor vecine, alături de febră şi leucocitoză, elemente comune neoplaziilor, se adaugă leziunile histologice particulare şi durata îndelungată, care sînt mărturia unei apărări eficace a organismului faţă de invazia cancerigenă.

Celula Sternberg tipică, cu nucleu enorm, înmugurit şi nucleoli numeroşi, nu se găseşte decît în boala Hodgkin şi în reticulo-sarcomatoză, pentru care ar fi caracteristică.

În reticulo-endotelioza şoarecilor se observă imagini reticulo-granulomatoase, precum şi imagini care merg progresiv, de la aspectul inflamator de tip granulomatos, la reacţia neoplazică de tip sarcomatos. În concepţia autorilor de mai sus, granulomul bolii Hodgkin reprezintă reacţia de apărare a organismului faţă de agentul etiologic al cancerului.

În boala Hodgkin se găsesc adesea teritorii de aspect monomorf şi tipic reticulo-sarcomatos.

Custer şi Bernhard au prezentat, în 1947, o concepţie nosografică, bazată pe constatarea că structura celulară a unei tumori limfoide este extrem de labilă şi că se observă foarte des forme de trecere de la un tip, aparent individualizat, la alte tipuri. Observaţia a 700 de cazuri de boală Hodgkin şi a 600 de tumori limfoide i-a dus pe aceşti autori la următoarele concluzii:

1. Nu există decît o singură neoplazie a ţesutului limfoid, care poate prezenta aspecte histologice destul de variate.

2. O tumoare poate prezenta un singur aspect sau o combinaţie de mai multe aspecte histologice; se poate observa o tranziţie netă de la un tip la altul, în aceeaşi tumoare, în cursul evoluţiei sale.

3. Paragranulomul şi granulomul Hodgkin sînt net de aparenţă inflamatoare. Aceste 2 tipuri pot îmbrăca însă şi caracterele microscopice şi clinice ale unei tumori maligne.

În porţiuni foarte apropiate ale unei secţiuni de limfogranulom se pot observa plaje polimorfe de tip inflamator şi plaje monomorfe de tip sarcomatos. Această asociere nu poate fi considerată ca datorită evoluţiei succesive a 2 procese distincte (grefarea unui ţesut canceros pe un proces inflamator), ci este prezentă de la început şi constituie unul din elementele fundamentale care definesc boala.

Boala Hodgkin este cea mai frecventă macropoliadenopatie cronică, chiar mai frecventă decît tuberculoza poliganglionară, limfadenoza sau limfosarcoamele.

Ea se întîlneşte la toate vîrstele, dar mai frecvent între 18 şi 35 de ani, spre deosebire de limfadenoză, care este mai frecventă peste 40 de ani. Se întîlneşte în 60% din cazuri la bărbaţi.

Scanned with OKEN Scanner

Boala atinge persoane în plină sănătate, oameni robuşti, în antecedentele cărora nu se semnalează boli importante, iar tuberculoza în mod special figurează destul de rar în antecedentele acestor bolnavi.

Nu se poate vorbi de epidemicitate sau contagiune. S-au descris totuşi cazuri familiale. Boala este răspîndită pe toate continentele şi întîlnită mai frecvent în estul Germaniei, Polonia şi Anglia. Rasa şi climatul nu au nici o influenţă; de asemenea, se întîlneşte deopotrivă în mediul rural ca şi în mediul urban, fără nici o preferinţă pentru vreo profesiune.

Simptome. *Debutul* bolii este în general insidios şi polimorf.

Febra, astenia, tulburările respiratoare sau pruritul, fiecare izolat sau asociate între ele, pot aduce în discuţie posibilitatea diagnosticului acestei boli.

Adenopatia superficială este simptomul principal care atrage atenţia.

Ganglionii cervicali inferiori, mai ales de partea stîngă, sînt primii interesaţi. Cu timpul adenopatiile devin bilaterale, însă rămîn asimetrice ca mărime. Ulterior se prind ganglionii axilari. Ganglionii inghinali sînt de obicei foarte tîrziu interesaţi, dar extrem de rar pot fi prima şi singura manifestare a bolii.

Ganglionii se tumefiază pe nesimţite, formînd cu timpul un pachet considerabil. Pachetul ganglionar se poate dizloca şi nu aderă nici la ţesuturile adiacente, nici la piele, care este normală. Ganglionii sînt indolori, în afară de cazul cînd exercită compresiuni pe pachetele vasculo-nervoase.

Mărimea ganglionilor este diferită, confluenţa lor dînd naştere la tumori mai mari (fig. 80). Consistenţa variază: moi la început, ganglionii devin apoi duri, şi în cele din urmă, capătă consistenţă cartilaginoasă.

În majoritatea cazurilor, ganglionii nu supurează; uneori însă se observă şi ramolirea ganglionilor cu formare de fistule, datorite de cele mai multe ori unor infecţii secundare.

Absenţa omogenităţii, cu lipsa de simetrie sau sistematizare a atingerilor ganglionare sînt caractere importante ale bolii.

Pentru a pune în evidenţă adenopatiile profunde trebuie cercetaţi ganglionii mediastinali cu ajutorul razelor X, mai ales atunci cînd extern sînt prinşi ganglionii axilari.

În mediastin ganglionii apar ca mase ganglionare hilare, asimetrice, cu contur policiclic, pătrunzînd uneori în parenchimul pulmonar sub formă de limfoame (fig. 81).

Periadenita produce tulburări funcţionale şi determină sindromul mediastinal caracterizat prin: dureri retrosternale, nevralgii, tulburări de fonaţie, circulaţie colaterală în jumătatea superioară a toracelui.

Alteori sînt interesaţi ganglionii retroperitoneali. Aceştia pot rămîne multă vreme latenţi, urmînd a fi descoperiţi cu ocazia unei laparotomii sau unei necropsii; alteori determină variate simptome abdominale şi se pot chiar palpa.

Splenomegalia, frecventă dar inconstantă, se întîlneşte în 65—70% din cazuri. Ea este în general moderată, depăşind cu 1—2 laturi de deget marginea costală, este indoloră, fermă, netedă şi regulată.

Splenomegaliile voluminoase sînt foarte rare şi sînt întîlnite îndeosebi în forma aşa-zisă abdominală.

Fig. 80 — Limfogranulomatoză malignă la un copil (după L. Heilmeyer şi Begemann).

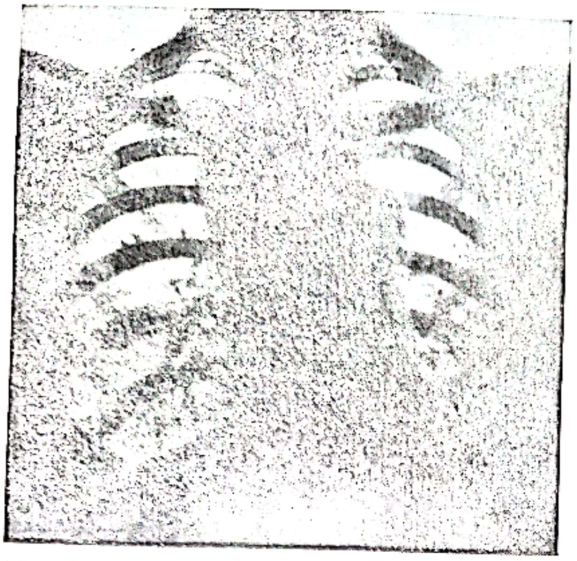


Fig. 81 — Radiografia toracelui în limfogranulomatoza malignă mediastinală (după L. Heilmeyer și Begemann).

Aspectul general al bolnavilor este variabil. Unii au o stare generală bună, putîndu-și continua ocupațiile. Alții slăbesc rapid, atît în greutate, cît și în forță fizică.

Febra constituie un simptom cardinal și se întîlnește extrem de frecvent; formele total apiretice sînt foarte rare.

Apare uneori de la început, se întîlnește de obicei în perioadele de generalizare și nu lipsește niciodată la sfîrșitul bolii.

Observată pe o scurtă perioadă de timp, temperatura are aspecte variate și necaracteristice. Dacă se urmărește febra pe o durată de mai multe săptămîni sau luni, se constată că aceasta ia un caracter ondulant sau recurent. Astfel, se întîlnesc perioade febrile, alternînd cu faze de apirexie, dar fără o recurență regulată, deci fără a păstra perioade de durată egală. Un alt caracter este faptul că fazele febrile nu sînt decît inconstant asemănătoare între ele. Chiar în timpul perioadelor de afebrilitate, temperatura se menține în jurul a 37°.

În rezumat, simptomele principale ale bolii Hodgkin sînt *adenopatiile*, *splenomegalia* și *febra*. Acestea pot fi adesea singurele simptome; alteori se observă semne clinice secundare, ca:

a) *Manifestările cutanate și seroase*, care pot fi destul de variate: *pruritul*, prezent la 10—40% din cazuri, este precoce, capricios, neregulat, duce la lichenificare pe fața internă a coapselor, plica coatelor, fața externă a gambelor; alteori apar tulburări pigmentare de tipul melanodermiilor.

Altă manifestare cutanată, *granulomatoza*, este mai puțin frecventă decît pruritul sau exantemele pruriginoase. Se prezintă ca niște tumori cutanate, de mărimea unui bob de linte pînă la aceea a unei migdale, consistente, uneori dure, de culoare violacee, uneori negre, alteori rozate (fig. 82). Se descriu chiar placarde infiltrate cu caracter inflamator.

Fig. 82 — Limfogranulomatoză a pielii (după L. Heilmeyer și Begemann).

În fazele avansate se întîlnește ascită, care se datorește, fie compresiunii vaselor prin ganglioni, fie unei peritonite limfogranulomatoase care se poate asocia cu o pleurezie.

b) *Tulburările respiratoare.* La nivelul aparatului respirator se observă tulburări legate de ganglionii mediastinali sau datorite unor localizări pur pulmonare ale granulomatozei. De asemenea, se produc pleurezii sero-fibrinoase, chiliforme sau hemoragice uni- sau bilaterale, care cresc și se refac rapid după ce au fost puncționate.

c) *Localizările osteo-periostale* se întîlnesc în 16% din cazuri, după Heilmeyer. Îmbolnăvirea

oaselor se face, fie ca o trecere de vecinătate, fie ca o producere de localizări autohtone medulare, pe care cei mai mulți autori le-au considerat ca o metastază hematogenă, lucru încă nedovedit. Cel mai frecvent sînt interesate vertebrele (63% din cazuri), apoi oasele bazinului în 23% din cazuri, sternul și coastele în 16% din cazuri, iar celelalte oase numai excepțional.

Localizările osoase ale limfogranulomului acționează printr-o distrucție locală sau difuză a osului, ceea ce duce destul de frecvent la fracturi spontane. Au fost incriminate și procese osteo-sclerotice. De asemenea poate fi lezat periostul; el apare la roentgen îngroșat și poate restrînge canalul medular prin producere de țesut osos. Deseori se ajunge la sindrome de compresiune medulară, vertebra apare ca marmorată pe radiografie. Spre deosebire de procesele tuberculoase, spațiile vertebrale rămîn libere.

d) *Localizările nervoase*. Simptomele clinice traduc compresiunea nervilor periferici, cranieni sau a măduvei spinării. Compresiunea nervilor periferici produce nevralgii de o intensitate extremă. Localizările pe meninge pot duce la leziuni de secțiune transversă. Infiltrarea zonelor de emergență a nervilor, în special la nivelul ganglionilor spinali, determină tablouri zosteriforme. La nivelul nervilor cranieni infiltrațiile limfogranulomatoase pot determina, după perechea interesată, ptoza pleoapelor, exoftalmie, tulburări de vedere și de auz. Sindromul medulo-granulomatos duce la paraplegie, datorită compresiunii lente a măduvei prin tumoarea granulomatoasă.

Creierul, de asemenea, poate fi afectat, fie indirect, prin compresiunea produsă de proliferări limfogranulomatoase ale meningelor, fie direct, prin infiltrate situate în însăși substanța cerebrală. Tulburările de vedere, psihozele și delirul, consecutive infiltratelor cerebrale, sînt influențate favorabil de roentgenterapie.

e) *Localizările buco-faringo-laringiene* sînt mult mai rare ca în leucoze; rareori există o stomatită veziculoasă sau o hipertrofie amigdaliană de natură limfogranulomatoasă.

f) *Localizările digestive*. Tubul digestiv este destul de frecvent invadat. De la esofag și pînă la intestinul gros, fiecare segment poate fi sediul infiltratelor limfogranulomatoase.

La nivelul esofagului simptomele amintesc infiltrația neoplazică. Localizarea cea mai frecventă este cea gastrică și se produce, fie prin invadare din vecinătate, fie prin interesarea directă a mucoasei și submucoasei gastrice. Se observă ulcerații crateriforme, cu noduli mai mult sau mai puțin mari care progresează spre lumen. Examenul histologic precizează diagnosticul pozitiv, înlăturînd un carcinom sau o boală ulceroasă. La nivelul intestinului proximal sau distal boala determină leziuni de tip ulcerativ sau proliferativ tumoral (Lupu, Mangu). Aceste localizări intestinale pot duce la hemoragii sau perforări.

Aspect hematologic. *Viteza de sedimentare* constant crescută reprezintă un element prețios de diagnostic.

Hemograma. În fazele mai înaintate ale bolii se întîlnește o anemie hipocromă secundară. În această fază există o mare sărăcie de fier în plasmă, ca urmare a depozitării intense a fierului la nivelul sistemului reticulo-histiocitar proliferat.

Leucograma se caracterizează în mod clasic prin leucocitoză cu neutrofilie, limfopenie, eozinofilie și monocitoză. Acest tablou se realizează destul de rar în totalitate.

Leucocitoza, de aproximativ 10 000 pe mm³ se întîlnește în 60% din cazuri. În stadiile finale, leucopenia apare ca semn al unei epuizări medulare și ca expresie a unei localizări hepatosplenice, cu fenomene de inhibiție medulară prin hipersplenism secundar.

Limfopenia relativă și absolută este cel mai constant simptom hematologic. Ea se întîlnește în 93% din cazuri. Eozinofilia și monocitoza sînt mult mai inconstante.

Trombocitele sînt frecvent crescute, atingînd cifre între 450 000 și 600 000 pe mm³.

Adenograma, fără a fi categorică, este totuși adeseori caracteristică. Alături de o densitate celulară deosebită se întîlnește un polimorfism celular extrem, caracterizat prin

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 83 — Splină porfir într-un caz de limfogranulomatoză malignă (după Benda).

limfocite, adulte şi tinere, limfoblaşti, plasmocite, polinucleare neutrofile, eozinofile, fibroblaşti şi, în fine, prin prezenţa celulelor gigante Sternberg cu nucleu enorm unic sau multiplu.

Splenograma este de cele mai multe ori neconcludentă, cu excepţia cazurilor cînd se punctionează chiar un nodul hodgkinian cu polimorfism celular şi cu celule Sternberg.

Mielograma. Granulocitele sînt crescute numeric şi predomină cele segmentate mature. Metamielocitele şi mielocitele sînt sporite, ca şi eozinofilele. Megacariocitele, ca şi fagocitele reticulare se întîlnesc într-un număr însemnat. Numărul plasmocitelor este crescut; ele prezintă o protoplasmă vacuolizată şi uneori celule binucleate.

Klima a descris în măduvă nişte celule caracteristice, numite de el celule limfogranulomatoase, asemănătoare, din punct de vedere al formei şi coloraţiei, cu celulele obţinute prin puncţie din ganglionii limfogranulomatoşi. Aceste celule se pot pune în evidenţă numai în cazuri excepţionale, cînd măduva sternală este infiltrată de ţesutul granulomatos specific bolii Hodgkin. Sînt celule cu diametrul de 20—30 microni, cu citoplasma bazofilă, vacuolizată, cu nucleu voluminos şi lobulat. După unii, ar fi celulele de origine ale celulei Sternberg.

Biopsia se impune cînd adenograma nu oferă informaţii precise. Se recoltează un ganglion de mărime potrivită, de apariţie nu prea recentă, dar nici prea veche. Examenul histologic permite în mod obişnuit confirmarea diagnosticului.

Proba Gordon. Inocularea în creierul de iepure a unei emulsii de ganglioni limfogranulomatoşi provoacă o meningo-encefalo-mielită, în care paraplegia spasmodică este simptomul principal. Proba este frecventă, dar nu constantă, putînd fi pozitivă şi în afara bolii Hodgkin. Proba este totuşi negativă cu ganglioni limfosarcomatoşi, carcinomatoşi, sifilitici sau de limfadenoză. Se pare că proba ar fi pozitivă numai atunci cînd se găsesc eozinofile în emulsia ganglionară.

Anatomie patologică. *Macroscopic*, pachetele ganglionare prezintă la suprafaţa lor de secţiune o culoare cenuşie-albicioasă, uneori gălbuie sau roşiatică, adesea cu zone necrozate limitate.

Splina, în 4/5 din cazuri prezintă incluse în pulpa roşie formaţiuni mai mici sau mai mari, gălbui-cenuşii, dînd aspectul cunoscut sub numele de splină porfir (fig. 83). Asemenea formaţiuni se întîlnesc în ficat şi în mod variabil

Fig. 84 — Două celule Paltauf-Sternberg caracteristice şi deasupra lor o celulă reticulară-macrofagică (după M. Bessis).

în multe alte organe în care pot exista localizări.

Microscopic, este vorba de un proces inflamator cronic de granulaţie, care prezintă o structură specială. El constă dintr-o stromă conjunctivă în care sînt cuprinse, fără vreo distribuţie regulată şi în cantităţi diferite, celule sanguine, ca: limfocite, granulocite, neutrofile şi eozinofile, elemente reticulo-endoteliale, ca plasmocite şi îndeosebi celule reticulare şi endoteliale. Printre acestea se găsesc celulele Paltauf-Sternberg, care provin din celule reticulare normale şi care se dezvoltă spre celule rotunde mari, cu nucleul lobat (fig. 84).

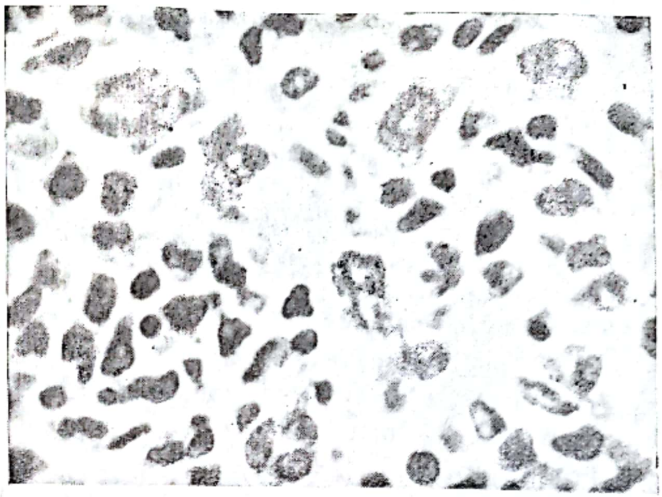


Fig. 85 — Secţiune prin ganglion limfogranulomatos. Se văd celulele Paltauf-Sternberg cu nucleu monstruos, înmugurit, cu nucleoli giganţi şi protoplasmă net conturată. În jurul lor se găsesc elementele constitutive ale ţesutului de granulaţie: celule reticulate, fibroblaşti, polimorfonucleare, celule plasmatice, histiocite etc.

Limfogranulomul este deci un proces reacţional inflamator specific al sistemului reticulo-endotelial, la fel ca tuberculul, goma sau nodulul reumatic. Corespunzător multitudinii de celule care iau parte la formarea ţesutului de granulaţie, aspectul poate să varieze de la caz la caz, în măsura în care se observă în unele cazuri mai multe eozinofile sau plasmocite, în alte cazuri mai multe celule gigante. Nu există decît deosebiri cantitative în distribuţia diferitelor forme celulare, care explică existenţa aşa numitului limfogranulom atipic. Principial, toate celulele descrise sînt prezente.

Haranghy delimitează 4 forme histologice, respectiv 4 faze ale limfogranulomatozei maligne:

1. Forma pregranulomatoasă.
2. Forma paragranulomatoasă.
3. Forma granulomatoasă.
4. Forma sarcomatoasă.

Aceste forme, respectiv faze, nu sînt rigid limitate una de alta, astfel încît Sternberg, Abrikosov, Davîdovski, Skvorţov şi alţii recunosc că diferitele forme ale bolii se găsesc asociate la acelaşi caz şi chiar în acelaşi grup de ganglioni.

Ganglionii nu sînt lezaţi simultan, de unde rezultă un aspect şi mai variat al bolii. Astfel în primul stadiu al bolii se găseşte doar un tablou nespecific, caracterizat printr-un catar intens al sinusului sau prin simpla hiperplazie şi proliferare a celulelor reticulo-histiocitare. Ulterior se produce o dezvoltare a ţesutului de granulaţie specific.

Cu cît polimorfismul celular, bazofilia protoplasmei şi mărimea nucleilor sînt mai pronunţate, cu atît procesul limfogranulomatos are o dezvoltare mai rapidă şi mai malignă.

După Tipkin, limfogranulomatoza malignă poate fi considerată o boală de sistem, care porneşte din stroma ganglionilor limfatici şi se încadrează în acelaşi grup cu leucemiile şi pseudoleucemiile. În cazul limfogranulomului ar fi vorba de transformarea embrionară şi hiperplazia stromei, iar în cazul leucemiilor, de aceleaşi procese produse în parenchimul organelor hematopoetice. Boala Hodgkin poate fi deci etichetată ca o reticuloză aleucemică, după cum susţin Davîdovski şi elevii săi Rappaport, Kraievski etc.

Forme clinice. În forma clinică tipică adenopatiile externe reprezintă simptomul clinic principal. În legătură cu aceste adenopatii se descriu forme clinice generalizate,

Scanned with OKEN Scanner

pauciregionale şi, în fine, forme regionale ca: cervicală, axilară, inghinală etc., după sediu.

Uneori există adenopatii profunde (forma mediastinală, forma mezenterică). În funcţie de localizările viscerale se deosebesc:

a) *Formele abdominale*, care se caracterizează prin: febră, leucopenie cu mare limfopenie, spleno-hepatomegalie şi pierderea rapidă a forţelor. Ganglionii periferici lipsesc.

b) *Formele splenice* pot fi pure sau asociate cu adenopatii abdominale, în care cazuri febra lipseşte uneori. Splina poate lua dimensiuni apreciabile, confundîndu-se rareori cu un sindrom Banti.

c) *Formele hepatice.*

d) *Formele gastro-intestinale* se întovărăşesc cu o participare ganglionară discretă sau pot exista fără participare ganglionară. Localizările la nivelul stomacului, duodenului şi jejunului sînt cele mai frecvente. În atare cazuri tabloul clinic este foarte variat şi foarte puţin caracteristic.

e) *Formele cutanate* maschează uneori începutul bolii.

f) *Formele osoase.*

g) *Formele nervoase* cu paraplegie spastică.

Diagnosticul pozitiv al limfogranulomului Hodgkin se bazează pe: adenopatiile mai sus-descrise, cu localizare îndeosebi cervicală, axilară şi mediastinală, pe lipsa modificărilor leucemice sanguine, pe ondulaţiile febrile, la care se adaugă splenomegalia şi modificările tabloului sanguin cu leucocitoză, limfopenie şi eozinofilie.

Diagnosticul este confirmat prin biopsia făcută dintr-o adenopatie de durată medie şi neiradiată.

Uneori nici examenul histologic nu este concludent, deoarece adenopatia poate oferi la început un tablou nespecific sau alteori o fibrozare care şterge structura specifică a ganglionului, mai ales după iradiaţie. De aceea Abramov, Pavlovski, Heilmeyer şi alţii recomandă puncţia ganglionară cu examinarea adenogramei; aceasta putînd fi repetată în timpul bolii, permite să se urmărească evoluţia şi terapia aplicată.

Cekulaev recomandă examinarea frotiurilor obţinute prin puncţia diferitelor exsudate: ascită, exsudat pleural, în care se pot găsi adeseori celule de tip Sternberg; în lipsa acestora, se poate stabili diagnosticul prin prezenţa diferitelor forme de celule reticulo-histiocitare.

În fine, testul Gordon este pozitiv în 74% din cazuri (Gyergyey).

Diagnostic diferenţial. Forma comună macropoliadenopatică trebuie deosebită de adenopatiile infecţioase în general şi de cele tuberculoase şi luetice în special. Pe de altă parte, trebuie eliminate adenopatiile leucozice şi cele tumorale.

1) *Tuberculoza ganglionară* se prezintă în genere ca o adenopatie de consistenţă moale, cu periadenită intensă, cu tendinţă la supuraţie, situată, mai ales la început, sub unghiul mandibular. Biopsia stabileşte diagnosticul; totuşi, dacă clinica pledează pentru limfogranulom şi biopsia arată o tuberculoză ganglionară, înseamnă că cele două boli coexistă.

2) *Sifilisul ganglionar*, de obicei în forma terţiară (gome), este excepţional. Gomele predomină în regiunea inghinală şi submandibulară. Reacţia Bordet-Wassermann intens pozitivă şi tratamentul specific eficace confirmă diagnosticul.

3) *Mononucleoza infecţioasă* prezintă ganglioni mai puţin mari şi duri. Starea generală este mai puţin alterată. Studiul hematologic şi serologic aduc elemente de diagnostic capitale.

4) *Leucemia limfatică* intră în discuţie, mai ales în cazul unei forme aleucemice. Totuşi, formula sanguină este lămuritoare, iar adenopatiile generalizate sînt dispuse simetric.

5) *Limfosarcomatoza. Boala Kundrat* evoluează cu o invadare rapidă a ţesuturilor vecine şi în special a pielii, care uneori se ulcerează. Caracterele care deosebesc limfogranulomul sînt următoarele: predilecţia bolii pentru ţesutul limfoid al căilor respiratoare superioare

Scanned with OKEN Scanner

și al tractului digestiv, raritatea splenomegaliei, absența frecventă a febrei, gravitatea anemiei, monomorfismul imaginilor histologice cu constanta erupere în afara capsulei și proliferare în vecinătate.

Există uneori cazuri de asociere a celor 2 boli, fie în același organ, fie în organe diferite.

Reticulosarcomul poate să se manifeste prin adenopatii cervicale și axilare, splenomegalie, febră ridicată, uneori de tip recurent. Diagnosticul este dificil nu numai clinic, dar uneori chiar histologic, deoarece reacția histiocitară poate fi uneori foarte intensă și în boala Hodgkin.

Reticuloza histio-monocitară cu evoluție malignă a putut fi confundată cu formele acute ale limfogranulomatozei. Totuși, polimorfismul celular este de tip mononuclear, iar sindromul hemoragipar și starea febrilă necaracteristică, precum și hemograma, precizează diagnosticul.

Metastazele ganglionare ale epitelioamelor viscerale simulează rareori o afecțiune sistematizată a aparatului limfatic. Adenopatia este de obicei dură, lemnoasă, unilaterală și examenul bioptic, ca și cel clinic general, indică diagnosticul.

Forme viscerale. Forma pulmonară, mediastinală și pleurală trebuie deosebite de tumorile benigne și maligne ale mediastinului, de cancerul bronșic, de tuberculoză precum și de diferite forme ale pleureziilor. În formele abdominale trebuie excluse ulcerul, cancerul gastric, tumorile hepatice, tumorile benigne ale tubului digestiv și peritonita tuberculoasă.

Diagnosticul formei osoase și nervoase se face în funcție de aspectul clinic și radiologic și prin eliminarea diferiților factori etiologici.

Evoluția este în genere constant fatală. În medie, durata bolii este de 2—5 ani. Se descriu și cazuri cu durată excepțional de lungă, 8—20 de ani. Pot surveni și remisiuni spontane.

Există forme rapide, cu evoluție de cîteva luni pînă la un an.

În genere, se întîlnesc cazuri tratate, supuse radioterapiei, unde se obțin ameliorări clinice simțitoare, care pot dura cîteva luni.

Recidivele se prezintă sub forme variate: reapariția adenopatiei superficiale în regiunile iradiate anterior, apariția adenopatiei superficiale în regiuni indemne înainte de iradiere, sau apariția de complicații sau localizări viscerale; în fine, instalarea unei caşexii febrile fără tumoare mare.

Radiorezistența crește cu repetarea recidivelor.

Radioterapia în genere prelungește puțin durata medie a afecțiunii și permite bolnavului o existență mai ușoară.

Sfîrșitul se face prin caşexie, asfixie, fenomene nervoase sau infecții supraadăugate.

Prognostic. Prognosticul este în genere fatal; este mai favorabil în cazurile în care localizarea este viscerală sau interesează un grup ganglionar, în formele apiretice, cu număr de leucocite normal și monocitoză.

Trebuie considerate ca semne de malignitate: propagarea rapidă a procesului, splenomegalia precoce, temperatura foarte ridicată, hiperleucocitoza și participarea seroaselor pleuro-peritoneale.

Tratament. Pînă de curînd, roentgenterapia era singura în măsură să aducă ameliorări de oarecare durată. Actualmente există noi posibilități terapeutice, care au meritul de a ușura evoluția bolii.

Tratamentul chirurgical, socotit mult timp ca inutil și primejdios, este astăzi repus în valoare. Plecîndu-se de la observația că în boala Hodgkin există forme cu evoluție unicentrică, cu o singură adenopatie, s-a sugerat exereza precoce a pachetului ganglionar, obținîndu-se uneori rezultate foarte bune în timp. Se citează astfel de cazuri la care nu s-au observat recidive decît după 6—8 ani de la intervenție. Rezultatele bune se obțin numai în cazuri diagnosticate precoce.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţiile chirurgicale sînt foarte limitate; ele privesc adenopatiile izolate, localizate la un grup ganglionar superficial, cu ganglioni mobili şi nu prea mari.

Tratamentul cu agenţi fizici. Roentgenterapia este, în momentul de faţă, cel mai util tratament al bolii Hodgkin. Este activă în formele medii şi mai ales în cele incipiente, unde are maximum de eficacitate. Este utilă în formele cu predominanţă locală, cu slabă tendinţă extensivă, fără reacţii termice şi sanguine accentuate.

În formele generalizate se recomandă teleroentgenterapia totală, azi înlocuită cu azotiperita.

Roentgenterapia prezintă însă şi dezavantaje şi contraindicaţii. Radiosensibilitatea este la început mare, dar scade treptat, ajungînd la radiorezistenţă după cîteva serii de tratament.

Există rareori forme radiorezistente de la început, în care focarul granulomatos prezintă un proces de fibroză marcată.

Formele acute şi subacute, cu evoluţie rapidă şi tendinţă la generalizare, nu sînt ameliorate prin roentgenterapie, care uneori grăbeşte evoluţia letală.

La bolnavii cu starea generală în declin rapid, cu caşexie, cu temperatură foarte crescută, cu leucopenie şi eozinofilie mare, efectele roentgenterapiei sînt reduse, tratamentul putînd fi chiar dăunător.

Curieterapia (în aplicaţii directe sau telecurieterapie), este indicată mai ales după mai multe serii de raze roentgen, cînd eficacitatea acestora a fost epuizată sau cînd survin complicaţii care fac bolnavul netransportabil; eficacitatea ei este inconstantă.

Toriul injectabil produce oarecare ameliorări la bolnavii care nu pot fi mobilizaţi.

Fosforul radioactiv (P^{32}) are efecte foarte inconstante şi trebuie utilizat pe scară mică şi cu prudenţă.

Arsenicul radioactiv (As^{76}) a fost de curînd utilizat în formele cutanate; rezultatele sale favorabile sînt explicate prin remarcabilul dermotropism al arsenicului.

Tratamentul medicamentos este bogat reprezentat de numeroase grupe de substanţe cu acţiune variabilă şi eficacitate discutată.

Dintre substanţele chimioterapice, arsenicul şi stibiul au fost socotite ca adjuvante şi întăritoare ale stării generale (vezi tratamentul leucozelor).

Din seria relativ recentă a substanţelor cu acţiune bacteriostatică, sulfamidele, penicilina, streptomicina şi hidrazida sînt absolut ineficace în tratamentul bolii Hodgkin. Dintre substanţele citostatice, uretanul a dat uneori rezultate bune.

În aceeaşi grupă trebuie menţionaţi o serie de derivaţi ai iperitei.

Un prim derivat este azotiperita sau tricloretilamina, în care atomul de sulf al iperitei ca atare a fost înlocuit printr-un azot. Pornind de la azotiperită, s-au realizat o serie de numeroşi derivaţi cunoscuţi sub numele de cloretilamine.

Azotiperita acţionează asupra unor enzime, inhibînd respiraţia şi glicoliza tisulară prin realizarea unui blocaj parţial al sistemelor care oxidează piruvaţii. S-a dovedit că ea atacă în mod electiv hexokinaza, colinesteraza, proteazele etc.

Acţiunea toxică a iperitei asupra ţesutului limfoid şi asupra celulelor în proliferare activă a dus la utilizarea terapeutică a compuşilor iperitei în tratamentul limfogranulomului.

Deoarece doza maximă tolerată este foarte apropiată de doza optimă terapeutică, limita de utilizare a azotiperitei este mică. Dintre efectele toxice, cel mai important este acela asupra ţesutului hematopoetic. Este deci important de a doza substanţe într-o astfel de concentraţie, care să aibă efect citotoxic asupra ţesutului neoplazic, fără însă a leza organele hematopoetice.

Scanned with OKEN Scanner

Doza zilnică este de 0,1 mg pe kilocorp, fără a se putea depăși doza unică de 5 mg. Se fac în medie 5—8 injecții, la interval de 2—3 zile, în raport cu toleranța bolnavului.

Se începe cu o injecție de 1—2 mg și se crește doza progresiv.

În general, alegerea dozei necesare este o chestiune foarte importantă, căci răspunsul masei tumorale la azotiperită variază mult de la caz la caz. Alexandrowitz recomandă testul de evaluare a susceptibilității organismului prin atingerea pielii cu o picătură de azotiperită în soluția alcoolică 1:100, 1:1000, 1:10 000. Aprecierea dozei injectabile se face după intensitatea eritemului produs.

Administrarea azotiperitei se face intravenos. Fiolele conțin substanța în stare uscată, iar diluția se face extemporaneu, în soluție cloruro-sodică izotonică. Injectarea trebuie să fie făcută în primele minute de la dizolvare, pentru a evita hidroliza și formarea derivatului toxic, etilenamoniu.

Substanța fiind caustică, trebuie evitat contactul cu tegumentele bolnavului sau ale manipulatorului.

Doza totală pe serie este în medie de 30 mg și tratamentul poate fi reluat, în raport cu indicațiile clinice, după 6—8 săptămîni de la terminarea seriei precedente. Pe măsura repetării tratamentului sensibilitatea la azotiperită scade, ca și în cazul roentgenterapiei.

Accidente locale apar prin defecte de tehnică și constau din durere imediată, infiltrație dureroasă, tromboflebită locală.

Accidentele generale constau dintr-un șoc ușor la o oră de la injecție, cu frison, febră, tahicardie. Se observă mai ales după prima și a doua injecție, ca urmare a topirii rapide a țesutului granulomatos și a resorbției produselor protidice.

Tulburările gastro-intestinale apar la 1—8 ore de la injecție și constau în inapetență, grețuri, vărsături, uneori chiar diaree.

Luminalul sau largactilul în injecție intramusculară, administrat în prealabil, calmează în bună măsură fenomenele gastro-intestinale. De asemenea, administrarea de clorhidrat de piridoxină 200 mg intravenos, concomitent cu injecția de azotiperită, reduce severitatea fenomenelor digestive.

În contrast cu accidentele semnalate, poate apărea secundar tratamentului o poftă de mîncare crescută, care merge pînă la o adevărată bulimie.

Pe piele se observă uneori o erupție variceliformă, la circa 5 zile de la injecția cu azotiperită.

Accidentele tardive ale tratamentului corespund acțiunii toxice asupra țesutului hematopoetic și reprezintă în același timp singura primejdie a tratamentului.

Funcțiile renale și hepatice rămîn neafectate.

Formele acute ale bolii Hodgkin nu răspund tratamentului; totuși uneori se obțin succese după doze infime de iperită.

În formele terminale ale bolii iperita poate grăbi sfîrșitul printr-un sindrom agranulocitar secundar sau printr-o panmielopatie.

Formele cronice, cu stare generală relativ satisfăcătoare, constituie indicația cea mai favorabilă a tratamentului.

În general, rezultatele sînt bune și se obțin mai rapid decît prin roentgenterapie, uneori chiar la cîteva zile de la începutul tratamentului.

Iperita trebuie să fie asociată cu roentgenterapia atunci cînd fiecare din aceste metode în parte s-au dovedit ineficace.

Derivații de azotiperită pot fi administrați și pe cale bucală, fie sub formă de β-naftil-bis-cloretilamină, în cantitate de 100—300 mg pe zi, fie ca trietilenmelamin (T.E.M.)

2,5—10 mg pe zi; acestea sînt substanţe mai puţin active decît azotiperita. Mai recent se utilizează medicamentul intitulat T.E.P.A. (trietilenfosforamidă), pe cale intramusculară; efectele şi indicaţiile sînt încă în curs de studiu.

Ca principiu general, o adenopatie mediastinală, iniţial solitară, nu trebuie să fie tratată dacă nu antrenează tulburări funcţionale. În formele latente este preferabil să se temporizeze tratamentul pînă la apariţia altor manifestări, care vor permite stabilirea unui diagnostic exact.

În formele febrile se poate încerca un tratament cu cortizon sau ACTH. Febra hodgkiniană este influenţată de cortizon, uneori pe o perioadă scurtă, alteori mai mult timp. Hormonoterapia poate influenţa pruritul şi adenopatiile. Este recomandabil să se asocieze streptomicina sau hidrazida acidului izonicotinic, pentru a evita redeşteptarea unei infecţii tuberculoase latente.

Tratamentul cu colchicină, reluat de curînd, în doză de 3 mg intravenos, 3—5 injecţii, dă rezultate favorabile mai ales în ce priveşte febra şi pruritul. S-au mai recomandat ca tratament simptomatic butazolidina şi cloramfenicolul.

MICOZIS FUNGOID

Boala este cunoscută de mult ca o afecţiune dermatologică şi poate fi încadrată în capitolul reticulo-endoteliozelor de tip granulomatos.

Examenul anatomo-clinic a dovedit că nu este o boală localizată la piele, deoarece şi ganglionii sînt transformaţi în mase de celule cu acelaşi caracter reticular sau uneori angioreticular (fig. 86).

Boala se deosebeşte fundamental de boala Hodgkin prin lipsa celulelor Paltauf-Sternberg, prin caracterul angio-reticulomatos, precum şi prin lipsa de celule eozinofile.

Unii autori au descris o „celulă micozică" caracteristică pentru *micozis fungoid*. Aceasta este o celulă mare, atipică, deosebită de celula Sternberg. Seamănă cu celulele de tranziţie din limfogranulomatoza malignă. În leziuni se găsesc celule epitelioide şi chiar celule gigante de tip Langhans.

Aceste tumori multicentrice par a avea originea în histiocitele dermului.

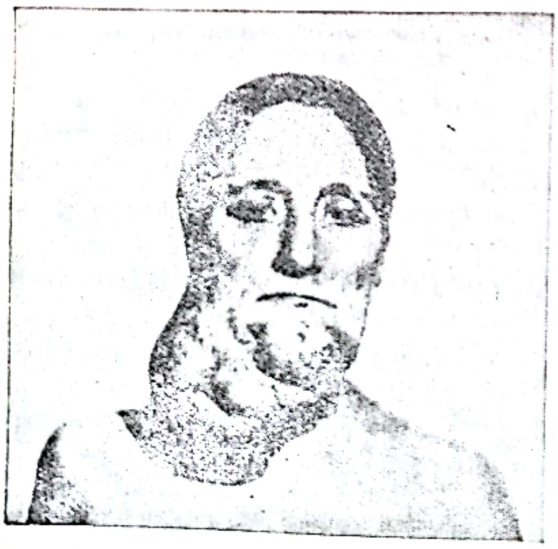


Fig. 86 — Micozis fungoid, la gît (după Titu Vasiliu).

În afară de formele cu atingere ganglionară, sînt descrise şi forme viscerale, uneori chiar cu localizare nervoasă, lucru care confirmă caracterul de boală de sistem.

Leziunile cu tendinţă de a se fixa în mod obişnuit sub formă de placarde eczematolicheniene, se întind din ce în ce mai mult, dar păstrează totdeauna insule de piele sănătoasă.

Ele se infiltrează, realizînd plăci roşii sau gălbui a căror suprafaţă, la început mamelonară, se ridică apoi pe alocuri în nodozităţi individualizate, adesea grupate în semicercuri. Unele nodozităţi pot atinge dimensiuni mari, formînd adevărate tumori.

Există o serie de variante, în toate cazurile însă tumorile sînt susceptibile de a retroceda surprinzător.

Scanned with OKEN Scanner

RETICULOZE FIBROASE

Reticulozele fibroase sînt un grup de boli caracterizate prin ciroză și reticuloză. Ele sînt numite și reticulofibroze.

În acest grup sînt incluse boala Banti, ciroza sau boala Hanot și hemocromatozele sau reticulo-fibrozele pigmentare.

BOALA BANTI

Bazat pe 50 de observații personale, Banti descrie, în 1894, o boală de origine necunoscută, caracterizată prin splenomegalie cu anemie și sindrom de hemoragie digestivă, boală care evoluează către o ciroză atrofică ascitogenă.

Etiologia este necunoscută. Boala este mai frecventă în bazinul mediteranean.

Simptome. Tabloul clinic al bolii Banti îmbracă un aspect hemoragic și unul nehemoragic.

De obicei, în formele hemoragice ale bolii Banti se incriminează o piletromboză, o malformație a venei splenice sau a trunchiului port.

Forma nehemoragică. În forma nehemoragică boala se desfășoară în 3 perioade:

— o primă fază de anemie cu splenomegalie;

— o a doua fază de hepato-splenomegalie, însoțită de mici tulburări de insuficiență hepatică și

— o a treia fază de ciroză atrofică cu ascită.

În prima fază, alături de oboseală, palpitații, dispnee și unele tulburări digestive, bolnavii prezintă o splenomegalie, care reprezintă simptomul fundamental la care se rezumă mult timp afecțiunea. Splenomegalia evoluează de obicei lent, insidios, fără dureri, doar cu o jenă în hipocondrul stîng. Splina este de consistență fermă, uneori dură, are suprafața netedă, regulată și poate atinge pînă la 2 kg greutate chiar în această fază. Splina urmează mișcările respiratoare și nu este contractilă, nici clinic, nici radiologic. După proba de splenocontracție nu se înregistrează nici o eliberare de globule roșii, nici de trombocite; măduva în această fază este uneori hiperplazică.

Anemia, moderată, normocitară și hipocromă, nu are caractere hemolitice; ea se însoțește de leucopenie cu neutropenie și trombocitopenie.

În a doua fază tulburările digestive se accentuează și se caracterizează prin diaree, vărsături și uneori crize dureroase, splenice sau epigastrice.

Ficatul se mărește și prezintă o consistență fermă, iar în urină pot apărea urobilină și săruri biliare.

Probele funcționale hepatice, fie că se adresează metabolismului glucidelor, fie disproteinemiei, confirmă o atingere hepatică. Hipocolesterolemia și creșterea bilirubinemiei vin să completeze tabloul umoral. În această fază anemia, leucopenia și trombocitopenia se accentuează.

Tot în această perioadă, care poate dura pînă la 2 ani, pot apărea tulburări hemoragipare.

A treia fază se caracterizează printr-o ascită liberă, abundentă, în general fără circulație colaterală importantă.

Ficatul este mic, dur, ca în cirozele tip Laennec.

Tulburările digestive și hemoragipare sînt manifeste. Apar varice esofagiene.

Scanned with OKEN Scanner

Aceasta constituie faza terminală care duce la exitus, fie în urma unui sindrom icteric grav, fie printr-o caşexie progresivă, fie în cursul unei hematemeze, fie, în sfîrşit, în cadrul unei infecţii intercurente. Această fază nu durează mai mult de 6—12 luni.

Forma hemoragică. În această formă a bolii Banti aspectul clinic este asemănător formei anterioare, cu deosebirea că din faza a doua apar hemoragii digestive manifeste (hematemeze, melene). Acest fapt îndreaptă diagnosticul către o splenomegalie congestivă, dar splenocontracţia adrenalinică rămîne negativă şi infirmă supoziţia.

În această formă pericolul îl constituie hemoragiile cataclismice, mai mult decît anemia sau insuficienţa hepatică.

Boala Banti, forma anemică splenomegalică, se poate prelungi 10—15 ani, în timp ce forma hemoragică are o durată mai scurtă şi este mai ameninţătoare.

Aspect hematologic. *Puncţia sternală.* Prin studiul dinamic al măduvei oaselor (făcîndu-se puncţii sternale în serie, în diferite perioade ale bolii Banti) s-a găsit în prima perioadă o măduvă deseori bogată, cu tendinţă mielocitară, în a doua perioadă o măduvă sensibil normală, iar în a treia perioadă, o măduvă moderat hipoplazică.

Puncţia splenică oferă informaţii negative. Ea permite să se elimine splenomegaliile mieloide sau limfoide, cele parazitare etc.

Anatomie patologică. *Splina.* Descrierea leziunilor splenice nu a variat prea mult de-a lungul anilor, faţă de aceea pe care a făcut-o iniţial Banti. Nodulii Gandy-Gamna, pe care Banti nu i-a observat în preparatele sale, au fost ulterior găsiţi de elevii săi.

Procesul fibro-adenic observat la nivelul splinei este caracteristic doar la început. În stadiile precoce predomină leziunile congestive.

Foliculii sînt mult diminuaţi, uneori complet înlocuiţi cu ţesut fibros (fig. 87) alteori o reţea conjunctivă groasă încercuieşte foliculul, nelăsînd decît rare elemente limfocitare, exclusiv periferice.

Sinusurile sînt strîmte, goale, sărace în celule mobilizabile, cu pereţi fibrozaţi.

Scleroza vaselor arteriolare şi îndeosebi a arterelor prefoliculare şi centrofoliculare constituie o trăsătură dominantă.

Trebuie subliniat că această scleroză, cu punct de plecare periarterial, se deosebeşte fundamental de scleroza splinelor cirotice, care este cu punct de plecare perivenos. Uneori se pot întîlni alterări generalizate, interesînd, atît arterele, cît şi venele, îmbrăcînd aspectul unei vascularite.

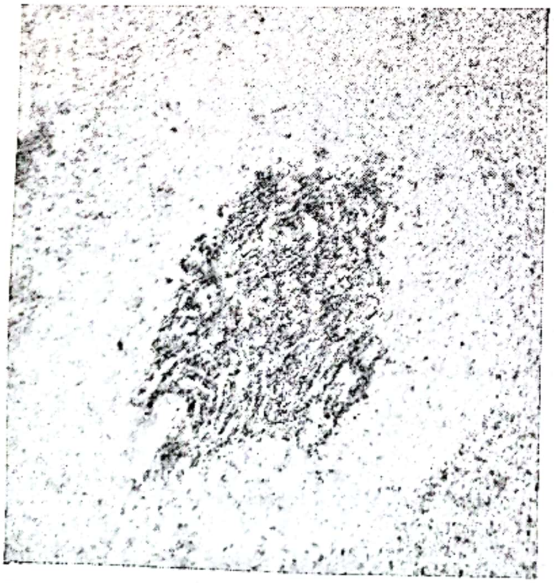


Fig. 87 — Splină de om prezentînd o scleroză masivă a unui folicul limfatic, cu depunere de calciu şi fier şi cu dezvoltarea unui ţesut de neoformaţie vasculară. Procesul de fibroadenie prinde şi arterele foliculare.

Ficatul, adesea de dimensiuni normale, este uneori hipertrofic, iar în faza a treia, atrofic. Biopsiile făcute cu ocazia splenectomiei pun în evidenţă alterări histologice, chiar în cazurile în care aspectul macroscopic nu arată modificări. Aceste alterări sînt reprezentate printr-o scleroză periportală, care apare, fie sub aspectul unei simple hiperplazii conjunctive a spaţiilor porte, fie sub forma cirozei inelare net organizate.

Diagnosticul pozitiv poate fi suspectat pe baza următoarelor date: splenomegalie dură, necontractilă, însoţită de anemie, leucopenie şi trombocitopenie, la care se adaugă fenomene de insuficienţă hepatică şi prezenţa de varice esofagiene. El poate fi precizat numai pe baza examenului anatomopatologic.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferențial al bolii Banti se face cu alte boli care evoluează cu anemie și splenomegalie. Se deosebește de icterul hemolitic prin absența hiperbilirubinemiei și a semnelor directe sau indirecte de hemoliză; de boala Gaucher prin evidențierea celulelor caracteristice în frotiul din puncția splenică sau medulară; de leucemii și policitemii prin aspectul caracteristic al sîngelui periferic. Diagnosticul diferențial se mai face cu sifilisul și tuberculoza splenică, cu malaria pe baza antecedentelor și prin punerea în evidență a parazitului, cu micozele, tumorile maligne splenice care evoluează cu dezvoltarea rapidă și neregulată a splinei însoțită de fenomene de compresiune și caşexie, cu tromboza venei splenice, ciroza hepatică și cirozele splenogene.

Patogenie. Boala Banti clasică poate fi considerată ca faza cea mai evoluată a unui proces morbid, interesînd primitiv splina și avînd în primele sale faze un aspect mai mult congestiv.

O serie de date sprijină acest mod de a vedea.

Mai întîi nu se poate susține că alterarea corpusculilor Malpighi are o semnificație specială. Fibroadenia corpusculilor Malpighi, obligatoriu intrafoliculară, nu este caracteristică, așa cum consideră și astăzi unii autori.

De fapt corpusculii sînt alterați secundar, ca formațiuni ale unui organ care suferă în urma congestiei.

În 1910, Banti arată explicit că „fibroadenia" nu începe în interiorul foliculilor, ci mai degrabă în jurul ramurilor arteriale extrafoliculare.

Ca atare, începutul prim al bolii Banti nefiind intrafolicular și atingerea foliculilor Malpighi avînd o semnificație contingentă, este inexact de a se vorbi de „fibroadenie", termen care implică, necesar, un raport cu organele limfoide. De aceea s-a propus de unii autori termenul de „splenofibroză".

Se consideră boala Banti ca rezultatul alterării structurilor proprii și exclusive ale splinei, în fazele sale inițiale, ea fiind o boală de ordin vasculo-funcțional (congestiv). Nu toți autorii însă consimt la o unică schemă patogenică.

S-a susținut că acest fenomen de congestie ar fi datorit unei stări de atonie a fibrelor musculare capsulo-trabeculare.

Alții au pus accentul asupra arteriolelor intrasplenice, susținînd că tulburarea primitivă rezidă într-o atonie a acestora. Consecutiv atoniei arteriolare s-ar produce un mare aflux de sînge, care, progresiv, stagnează în organ și îl destinde.

Alții au presupus că deviația fundamentală constă într-o disfuncție a sinusurilor, în sensul că umplerea și golirea lor nu s-ar mai face ciclic, cu o regulată succesiune a fazelor de umplere și de golire.

S-a dat importanță în faza inițială și fenomenelor inflamatoare, cărora le-ar urma fenomene congestive. Ar fi vorba, fie de o inflamație periarteriolară, un proces inflamator cu polarizare arterială (Messyani), fie de un proces de pulpită productivă, cu o creștere proporțională a elementelor elastice și contractile.

În rezumat, se poate afirma că actualmente predomină concepția naturii congestive a splenomegaliei din sindromele bantiene. *Congestia nu este produsă de un obstacol mai mult sau mai puțin eficient în circuitul spleno-portal, ci de alterări intrasplenice. Pentru unii autori este vorba de leziunile pulpei, pentru alții de leziuni ale rețelei stromei, iar pentru cea mai mare parte dintre autori, de leziuni ale vaselor interesînd sistemul complex: arteriole-capilare-sinusuri.*

Aceste alterări, la început funcționale, urmate apoi de leziuni anatomice, sînt dependente de tulburări ale sistemului nervos vegetativ regional, care controlează regimul afluxului

sanguin spre splină. Sistemul vegetativ, la rîndul său, este sub dependenţa ordonatoare a sistemului nervos central.

În adevăr, lucrările lui Cernigovski, Jaroşevski şi alţii dovedesc experimental existenţa interoceptorilor la nivelul organelor hemo-limfopoetice.

Cercetările morfologice ale lui V. M. Godinov confirmă aceste date. În lumina celor de mai sus, se înţelege că sistemul nervos vegetativ domină aparent manifestările patologice ale splinei, deoarece el nu este decît un intermediar între interoceptorii splinei şi scoarţa cerebrală.

Tratamentul în boala Banti este în genere chirurgical. Din seria tratamentelor chirurgicale propuse: splenopexia, exosplenoliza, omentopexia etc., singurul care a dat rezultate este splenectomia, propusă de însuşi Banti, în 1894. Succesele splenectomiei depind de faza în care se intervine şi îndeosebi de starea funcţională a ficatului. Chiar pentru cazurile în care intervenţia a fost făcută în faza I, nu se poate afirma un prognostic bun, datorită posibilităţii de apariţie a unor complicaţii imediate sau tardive şi în special prin agravarea unei ciroze latente.

În faza I intervenţia este indicată şi statisticile arată o vindecare în 70—80% din cazuri. În faza a II-a posibilităţile de vindecare sînt mai reduse, datorită mai ales insuficienţei hepatice. În faza a III-a părerile sînt divergente; majoritatea autorilor contraindică intervenţia. Prognosticul este în funcţie de precocitatea diagnosticului şi de rezultatul biopsiei hepatice intraoperatoare.

Actul operator trebuie să fie precedat de o pregătire riguroasă şi urmat de o îngrijire postoperatoare atentă.

O grijă deosebită trebuie acordată problemei varicelor esofagiene şi a hemoragiilor postoperatoare, uneori cataclismice. De aceea se recomandă studierea preoperatoare a presiunii venoase la nivelul venei porte. Persistenţa varicelor postoperatoare necesită anastomoze porto-cave, lucru care este de dorit să fie făcut de către chirurg încă în primul timp operator. Oricum, actul operator trebuie să fie cît mai scurt, pentru ca şocul traumatic să nu se sumeze şocului nervos produs prin manevrele executate în zonele reflexogene ale vaselor ligaturate; se evită astfel un colaps periferic. Hemostaticele şi antibioticele trebuie să fie din plin utilizate postoperator, pentru evitarea complicaţiilor.

SINDROMELE BANTIENE

Alături de tabloul clasic al bolii Banti, există o serie de boli cu etiologie cunoscută, care evoluează cu acelaşi aspect clinic şi care poartă numele de sindrome bantiene.

Astfel se poate vorbi de un sindrom bantian provocat de tuberculoză splenică, atunci cînd în antecedentele bolnavului există o infecţie tuberculoasă (puncţia splenică în acest caz pune în evidenţă celule epitelioide, celule Langhans sau chiar bacili Koch).

Un sindrom bantian de etiologie sifilitică va fi luat în discuţie atunci cînd reacţia Bordet-Wassermann va fi pozitivă, dar mai ales cînd se va întîlni aspectul anatomic de scleroză mutilantă a splinei, care aminteşte ficatul „legat în sfori" al hepatitei sclerogomoase.

Se va vorbi de un sindrom bantian peritoneal, cînd capsula splenică este îngroşată şi cu placarde de perisplenită.

În sindromul bantian bilharzian, deşi există splenomegalie, care produce ascită şi hematemeze, splina rămîne încă contractilă.

Unii autori mai deosebesc *sindrome pseudobantiene*, denumire prin care desemnează boli cu splenomegalie care nu duc însă la ciroză hepatică (splenomegalia congestivă, splenomegalia tromboflebitică).

Scanned with OKEN Scanner

RETICULOZELE METABOLICE SAU ACUMULATIVE
(tezaurismoze)

Lipoidozele monocitare sau tezaurismozele sînt boli constituționale sau dobîndite, datorite unor tulburări în metabolismul lipidic și caracterizate prin acumularea predominantă de colesterol sau de esteri colesterolici pe fondul unei reacții hiperplazice a țesutului reticulo-histiocitar.

Se deosebesc lipoidoze primitive și secundare.

Formele primitive sînt reprezentate de:

1. *Boala Gaucher*, lipoidoză cu celule reticulo-histiocitare, încărcate cu cerebrozide, dintre care cea mai caracteristică este kerazina.

2. *Boala Niemann-Pick*, lipoidoză cu celule încărcate cu fosfatide, dintre care cea mai caracteristică este lecitina solubilă în eter.

3. *Boala Hand-Christian-Schuller*, lipoidoză cu celule încărcate cu colesterină.

Formele secundare de lipoidoză sînt observate în diabet, în unele afecțiuni hepatice însoțite de icter, precum și în unele afecțiuni renale. Caracterul clinic esențial este prezența de xantelasme. În unele cazuri se pot observa leziuni ale S.R.H. și îndeosebi la nivelul splinei, reprezentate printr-o infiltrație lipoido-celulară.

Splina este în mod obișnuit moderat mărită. Pulpa splenică este invadată cu celule vacuolare de mărime neregulată. Se observă, de asemenea, celule reticulare tinere pe cale de proliferare, a căror protoplasmă se încarcă progresiv cu grăsimi și lipoizi. Caracterele histochimice ale substanțelor de încărcare sînt variabile. Este vorba de un amestec de grăsimi neutre și lipoizi, printre care esterii colesterinici joacă un rol important.

4. *Boala Gierke* este tot o tezaurismoză prin înmagazinare de glicogen.

BOALA GAUCHER-SCHLEGENHAUFEN

A fost descrisă în 1882 de Gaucher, sub numele de „epitelioma primitivă a splinei". Ea este o mezenchimoză (Maslov) de tip reticulo-endotelial, așa cum a arătat Schlegenhaufen.

Este o boală relativ rară, considerată de unii ca pur familială.

Ea începe de obicei în prima copilărie, dar poate apărea la orice vîrstă. Se întîlnește ceva mai frecvent la femei, decît la bărbați.

Etiologia bolii nu este cunoscută pînă în prezent.

Simptome. Boala interesează întregul aparat reticulo-histiocitar, dar splina este prima și cea mai grav atinsă.

Splina. Splenomegalia este simptomul major și se instalează insidios, putînd atinge uneori dimensiuni considerabile. Splina este dură, își păstrează forma, nu prezintă aderențe și atinge uneori pînă la 8—10 kg, determinînd în atare situații tulburări de compresiune pe ureter, intestin, și edeme ale membrelor inferioare.

Splenocontracția cu adrenalină este negativă.

Ficatul. Hepatomegalia, de obicei mai tardivă, nu însoțește constant splenomegalia. Ficatul mărit este neted, dur și nedureros.

Ganglionii. Adenopatiile sînt relativ constante, îndeosebi ganglionii profunzi (mezenterici, periportali), cei de la hilul splinei sau mediastinali (Abrikosov). Adenopatiile superficiale se observă mai ales la copii. Ganglionii sînt nedureroși, moi și puțin voluminoși.

Tulburări hemoragipare însoțesc deseori această splenomegalie, aparent primitivă. Ele apar de obicei tardiv și sînt datorite trombopeniei și tulburărilor vasculare,

ca o consecință a unui hipersplenism. Se întîlnesc: purpură, epistaxisuri, gingivoragii, melenă, metroragii etc.

Tegumente. Pielea este palidă, cu pigmentație brună-gălbuie sau brun-cenușie. Pigmentul apare sub formă de pete pe față sau, mai tipic, difuz pe gambe, datorită hemocromatozei.

Sistemul osos poate fi afectat, boala îmbrăcînd uneori o formă clinică aparte, cu dureri osoase și fracturi spontane sau gibozitate. Cel mai des atinse sînt falangele, mandibula, femurul și coloana vertebrală.

Radiografia oaselor arată decalcificări generalizate ale scheletului, aspect grosolan reticulat al țesutului spongios, cu integritatea periostului și a cartilajelor.

Colesterolul este în general în limite normale; de asemenea ureea, glucoza și proteinemia cu păstrarea raportului serine/globuline.

Examenul hematologic nu este totdeauna caracteristic. Se întîlnesc anemie hipocromă, microcitară, hiporegenerativă, rar hipercromă, macrocitară, leucopenie cu limfopenie și trombocitopenie.

Di Guglielmo, ca și unii autori japonezi, semnalează prezența de celule tipice Gaucher și în sîngele periferic.

În măduva oaselor, recoltată prin puncție sternală, se găsesc aproape constant celule tipice de mărime considerabilă (de la 20 pînă la 80 microni), rotunde sau poligonale, cu protoplasma uneori lamelară sau fibrilară (cu aspectul foilor de ceapă), alteori vacuolară. Nucleul este rotund, voluminos, ușor excentric, nu se observă mitoze (fig. 88).

Celulele conțin pigment, grăsimi, resturi eritrocitare și uneori resturi de nuclei leucocitari, ceea ce dovedește puterea macrofagică a acestor celule și totodată originea lor reticulară.

Kerazina nu poate fi decelată prin coloranții obișnuiți ai grăsimilor. Kotikov pretinde că a obținut, prin colorația supravitală cu albastru de cresilbriliant, colorarea citoplasmei celulelor Gaucher metacromatic în roz.

Kerazina poate fi pusă în evidență în extractele tisulare pe cale chimică.

Se mai observă uneori semne inconstante de hiperhemoliză și de hemosideroză viscerală.

Puncția splenică confirmă diagnosticul de boală Gaucher. În frotiurile colorate cu May-Grünwald-Giemsa se găsesc numeroase celule Gaucher.

Biopsia ganglionară este *adesea negativă*. În schimb, în spută se găsesc uneori celule Gaucher cu punct de plecare S.R.H. de la nivelul plămînului.

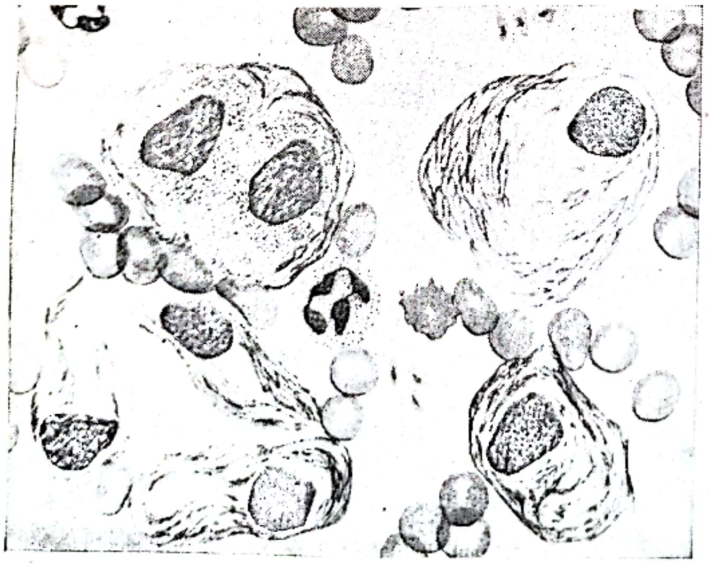


Fig. 88—Celule Gaucher prelevate prin puncție splenică (după Bessis).

Anatomia patologică. Splina este mare, între 2 și 10 kg, fără perisplenită. Pe fondul roșu-brun al splinei se disting, cu ochiul liber, mici puncte rotunde de circa 1 mm diametru, ieșind în relief pe suprafața de secțiune, translucide, de aspect gelatinos.

Structura splinei este în întregime transformată, datorită infiltrației masive cu celule Gaucher. La tineri există o transformare gaucheriană aproape totală, întinzîndu-se la corpusculii malpighieni și la cordoanele Billroth, nerespectînd decît sinusurile. În cazul splinelor parțial trans-

formate, celulele sînt grupate în cuiburi (aceasta este forma obișnuită). Ficatul este și el infiltrat de celulele Gaucher, izolate sau în grămezi, putîndu-se observa uneori o ciroză cu scleroză periportală, centrolobulară și intralobulară foarte neregulată. Ganglionii, țesutul osos, plămînii și meningele pot fi atinse deopotrivă.

Forme clinice. La adult se individualizează o formă osoasă a bolii, caracterizată prin dureri difuze, fracturi spontane și gibozitate produse prin decalcificări difuze.

La sugar se descrie o formă clinică hipersplenomegalică și cu evoluție rapidă. Boala începe la 5—6 luni, cu oprire în creșterea ponderală, apoi febră și simptome nervoase. Pot apărea tulburări psihice, somnolență, apatie, obnubilare și tulburări motoare: hipertonie musculară, rigiditatea membrelor, opistotonus, strabism, laringospasm, trismus.

Dezvoltarea psiho-intelectuală este cu mult sub nivelul vîrstei respective.

În aceste cazuri evoluția este rapidă (maximum 6 luni), mergînd spre caşexia terminală.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe simptomele mai sus-citate și pe găsirea celulelor Gaucher în măduva sternală sau în frotiurile din puncția splenică.

Biopsia ganglionară pune rareori în evidență celulele Gaucher. Trebuie cercetată prezența acestora în spută și în sîngele periferic, deși ele se găsesc excepțional de rar.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu:

— Boala Banti în primele faze.
— Cu o mieloză aleucemică sau cu o limfadenoză.
— Cu o splenomegalie tromboflebitică.
— Cu o tuberculoză a splinei.
— Cu o boală Hodgkin, forma splenică.
— Cu sarcoamele splinei.
— Cu boala Niemann-Pick și boala Hand-Christian-Schuller.

Evoluția bolii este foarte lentă și progresivă. Se citează supraviețuiri de zeci de ani fără să se fi făcut vreun tratament; în medie, ea durează între 5 și 30 de ani.

Hemoragiile repetate dau anemie, iar tulburările digestive și hepatice duc la denutriție și caşexie, favorizînd uneori tuberculizarea bolnavului.

Patogenie. Celula Gaucher poate lua naștere din toate tipurile celulare care alcătuiesc S.R.H., prin devierea funcției macrofage normale. Ea poate proveni din celula histiocitară, din splenocit, din celula reticulară limfoidală, din celula adventițială și periadventițială etc.

Un aspect semnificativ al bolii este dat de contrastul dintre conținutul tisular și cel plasmatic al lipidelor, cerebrozidele în sînge nefiind crescute.

Creșterea lipidelor în țesutul splenic nu este așadar secundară unei creșteri sanguine, ci unei alterări primitiv celulare (Dvoracek, Pasta, Bruckner etc.).

În organism cerebrozidele se formează prin sinteza galactozei cu complexele lipoazotate (ceramide?) care se fabrică în ficat. În boala Gaucher aceste sinteze se fac în toate țesuturile reticulo-endoteliale, printr-un mecanism încă necunoscut. Poate că este vorba de o sinteză protectivă față de un exces de producție celulară a ceramidelor.

Nu se cunoaște încă cine provoacă anomalia metabolică și nu este încă clar dacă celulele reticulo-histiocitare intervin ca un element de apărare acumulînd ceramide, permițînd sinteza cerebrozidică sau dacă, din contra, ele sînt direct responsabile de această anomalie.

Celula Gaucher este inițial o celulă histiocitară normală, care se încarcă apoi cu lipoide. Ea nu mai este capabilă de a se întoarce la morfologia sa primitivă, ci degenerează lent, prin necroză ischemică.

În ceea ce privește mecanismul de producere a principalelor simptome, el se poate elucida în parte considerînd rolul splinei în reglarea compoziției citologice a sîngelui.

Influențele exercitate la distanță, pe cale hormonală, de către splină asupra măduvei hematogene explică, în cazul excitației funcției splenice, fenomenele de leucopenie, trombo-

Scanned with OKEN Scanner

penie şi anemie moderată. Aceste fenomene pot fi explicate, pe de altă parte, şi prin tulburarea hematopoezei, datorită infiltrării masive a măduvei cu celulele patologice. Trombopenia explică, la rîndul său, fenomenele clinice din cadrul sindromului hemoragipar.

Distrucţia exagerată a eritrocitelor explică depunerea în ţesuturi şi tegumente a pigmenţilor hematici (hemocromatoză), redată clinic prin coloraţia brun murdar a tegumentelor.

Tulburările nervoase s-ar explica printr-o diminuare a kerazinei, la nivelul creierului, fiind reţinută în celulele histiocitare, consecinţa fiind tulburări în formarea cerebrozidelor specifice: cerebron, nervon. Acest proces este manifestat la creierul în creştere; de unde absenţa semnelor nervoase la adult.

Insuficienţa hepatică, datorită transformării elementelor reticulare hepatice şi compresiunii asupra celulelor parenchimatoase, explică variata simptomatologie digestivă, subicterul şi tulburările biochimice ale sîngelui, cu disproteinemie etc. De altfel, disproteinemia se datoreşte şi direct stării patologice a S.R.H., întrucît astăzi se consideră că testele de disproteinemie redau mai mult starea S.R.H., decît a parenchimului hepatic.

Simptomele pulmonare sau osoase sînt datorite infiltrării plămînului sau osului cu cuiburi pseudotumorale de celule Gaucher.

Tratament. Diversele substanţe chimice utilizate, precum şi agenţii fizici nu au dat rezultate satisfăcătoare.

Cînd boala este localizată mai ales la nivelul splinei, cînd evoluţia este lentă şi se însoţeşte de un tablou sanguin caracterizat printr-o anemie persistentă, cu neutropenie şi trombocitopenie care traduc existenţa unui sindrom de hipersplenism secundar, se recomandă splenectomia.

Se impune, de asemenea, splenectomia atunci cînd splenomegalia este enormă şi dă tulburări de compresiune, sau cînd predomină manifestările hemoragice.

După splenectomie se descriu uneori dispariţia tulburărilor funcţionale, ameliorarea stării generale; pigmentarea, anemiile şi hemoragiile pot şi ele să dispară. Rămîn neinfluenţate leziunile osoase şi insuficienţa hepatică, procesul de reticuloză urmîndu-şi cursul său.

După splenectomie, mai curînd sau mai tîrziu boala îşi reia evoluţia ei fatală, dovedind o dată mai mult că este o boală generală de sistem şi că operaţia este doar paliativă.

Splenectomia este contraindicată cînd pacientul prezintă leziuni grave hepatice sau osoase.

BOALA NIEMANN-PICK (lipoidoza fosfatidică)

Este tot o reticulo-histiocitoză cu dislipoidoză splenomegalică, descrisă pentru prima oară, în 1914, de Niemann la copii.

Boala este rară, are un caracter familial şi se întîlneşte îndeosebi la copii încă din primele luni.

Ea atinge de predilecţie copiii de sex feminin. Se caracterizează printr-o încărcare cu sfingomielină a ţesuturilor şi organelor, în special a ficatului, splinei, creierului.

Simptome. În ansamblul ei clinic, boala Niemann-Pick se aseamănă foarte mult cu boala Gaucher.

La naştere copilul este normal. Apoi apar hepato-splenomegalie precoce, diminuarea apetitului, scădere în greutate, diminuarea treptată pînă la dispariţia ţesutului conjunctiv gras subcutanat; aceasta în contrast cu creşterea de volum a abdomenului. Tegumentele sînt palide, cu pigmentare cafenie a unor regiuni; mai tîrziu se adaugă ascită, tulburări digestive şi edeme.

Splina. Splenomegalia, simptomul fundamental, este precoce, uneori considerabilă, dură şi mobilă.

Splenocontracţia adrenalinică este negativă.

Scanned with OKEN Scanner

Ficatul, mărit de volum, prezintă probele funcționale multă vreme satisfăcătoare.

Ganglioni. Se întîlnesc uneori adenopatii externe de dimensiuni remarcabile, deosebindu-se astfel de boala Gaucher.

Sistem nervos. La începutul bolii, se poate constata hipertonie care apoi este înlocuită cu hipotonie; copilul devine apatic, prezintă adesea faciesul bolii Langdon-Down, obnubilare, pînă la idioția de tip amaurotic, care o apropie de boala Tay-Sachs.

Examenul oftalmoscopic descoperă o pată roșie în regiunea maculară.

Examenul hematologic pune în evidență o anemie hipocromă cu leucopenie, limfomonocitoză și adesea cu trombocitopenie.

Hipercolesterolemia, fără a fi constantă, atinge uneori cifre remarcabile, ajungînd pînă la 6 g‰; de asemenea, acizii grași ajung la 6,5 g la ‰.

Diagnosticul pozitiv se face cu ajutorul punctiei splenice și punctiei sternale. În frotiul medular sau splenic se găsesc celule mari, conținînd numeroase picături fine de grăsime, care formează grămezi la periferia celulei.

Aceste celule sînt asemănătoare celulelor Gaucher, dar au un aspect spumos și nu fibrilar-lamelar.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu boala Gaucher și îndeosebi cu boala Tay-Sachs, unde infiltrația grasă nu interesează țesutul conjunctiv și regiunile perivasculare.

Anatomie patologică. La examenul microscopic se constată o hiperplazie a celulelor reticulo-endoteliale ale splinei și celule spumoase, îngrămădite unele în altele. Ficatul, ca și splina, este de aspect galben, gras. Infiltrația grasă nu se limitează numai la endoteliul capilarelor și la celulele Kupffer, ci se adresează chiar și celulelor parenchimatoase și poate duce, cu timpul, la un grad de ciroză.

Aceeași celulă spumoasă caracteristică se întîlnește pretutindeni, în măduva oaselor, în timus, plămîni, la nivelul epiteliului corpului tiroid, în glandele salivare etc.

Leziunile nervoase sînt datorite aceleiași infiltrații lipoidice a scoarței cerebrale, măduvei și ganglionilor spinali. Examenul histochimic arată că este vorba de o creștere considerabilă a fosfatidelor, și anume a diaminofosfatidelor sau sfingomielinei.

Tulburarea metabolică pare a fi primordială și excesul de substanță lipoidică se îngrămădește mai întîi în sistemul reticulo-histiocitar și apoi în alte țesuturi. Ar exista o tulburare a metabolismului intracelular, o deficiență în activitatea fosforilcolinesterazei, care nu mai poate cataboliza sfingomielina, ceea ce duce la acumularea acesteia din urmă în celule.

Evoluția este rapidă, copiii nedepășind în general vîrsta de 2 ani.

Tratament. Splenectomia nu a dat nici un rezultat, de altfel ca și roentgenterapia splenică.

BOALA HAND-CHRISTIAN-SCHULLER

Se mai numește xantomatoza cranio-hipofizară și este o lipoidoză colesterinozică sau xantomatoasă.

A fost descrisă ca un sindrom radiologic pentru prima oară de către Schuller. Hand și Christian au fixat apoi tabloul clinic și anatomopatologic. Boala atinge de obicei copiii între 3 și 15 ani.

Simptome. Datorită leziunilor osoase caracterizate prin depozite de colesterină, craniul ia forma numită radiologic „craniu geografic"; se adaugă o exoftalmie uni- sau bilaterală, prin alterarea osului orbitar.

Bolnavii prezintă *poliurie cu polidipsie*, consecință a unui diabet insipid produs prin compresiune hipofizară.

Se întîlnesc tulburări de creștere și uneori un sindrom adipozo-genital.

Scanned with OKEN Scanner

Pielea prezintă deseori formaţiuni xantomatoase. Sînt descrise stomatite cu depozite xantomatoase şi cu căderea nedureroasă a dinţilor.

Splina şi ficatul sînt moderat mărite.

Leziunile întîlnite între epicraniu şi dura mater sînt pline de celule xantomatoase rotunde sau fuziforme, cu protoplasma alveolară şi nucleul periferic. Citoplasma lor este plină cu granulaţii birefringente de xantină, un ester al colesterinei. Aceste celule spumoase alveolare provin din celulele adventiţiale, histiocite şi fibrocite, putînd ulterior evolua spre celule gigante, analoge celor limfogranulomatoase.

Puncţia splenică pune în evidenţă celule spumoase asemănătoare cu cele din boala Niemann-Pick, încărcate însă cu colesterol şi esteri de colesterină.

În ganglionii limfatici pot apărea infiltrate care duc la degenerescenţă grasă şi necroze.

În plămîni se pot găsi depozite de colesterină, care iau aspectul de tuberculoză miliară.

În sînge se pot găsi uneori celule gigante şi celule spumoase încărcate cu lipoid. Cu timpul, se produce o anemie care poate deveni gravă în urma unei aplazii medulare şi duce la o panmielopenie cu pancitopenie periferică. La începutul bolii se poate întîlni o poliglobulie cu uşoară leucocitoză. Această poliglobulie poate fi explicată ca fiind produsă prin intermediul hipofizei şi al diencefalului.

În cazul bolii Hand-Christian este vorba de o reticuloză de depozitare, în care într-un prim timp cresc şi se înmulţesc celulele reticulare şi apoi urmează o depozitare a lipoizilor colesterinici, printr-o tulburare de metabolism şi o disfuncţie hipofizară cu răsunet asupra oaselor craniului.

Diagnosticul se face cu mielomul multiplu, cu cloromul şi, în fine, cu anemiile hemolitice de tip Cooley. De asemenea, cu diverse osteopatii care duc la osteoporoză şi fracturi spontane: hipoparatiroidism, boala Recklinghausen etc.

Forme clinice se descriu:

— o formă cranio-cerebrală fără diabet insipid (Marinescu-Drăgănescu);

— o formă reumatismală (reumatismul deformant xantomatos);

— o formă de ciroză pigmentară xantomatoasă cu prinderea suprarenalei.

Evoluţia este mai lungă ca în boala Niemann-Pick, durînd uneori pînă la 10 ani. Se cunosc cazuri de remisiuni şi chiar de vindecări spontane.

Tratamentul constă în regim alimentar sărac în lipide.

După unii, roentgenterapia ar da oarecare rezultate, prelungind evoluţia clinică.

RETICULOZELE HIPERPLAZICE

RETICULOZELE LEUCEMICE

Între formele de patologie leucocitară şi cele ale ţesutului reticulo-histiocitar nu mai sînt astăzi bariere de netrecut. Rolul hematoformator al celulelor reticulo-histiocitare întăreşte această noţiune, mai ales în stările patologice.

Începînd din 1913, cînd Reschad şi Schilling au descris leucemia monocitară, reticulozele leucemice au primit, de-a lungul anilor, titulaturi diferite, ca: endotelioză, reticuloză aleucemică, hiperplazie reticulo-endotelială, reticuloză histiocitară acută etc. (Roussy şi Oberling, Lupu şi Brauner, Merklen şi Wolf, Cathala şi Boulanger etc.).

Variatele denumiri rezidă în faptul că nu a fost precizată formarea monocitului şi noţiunea morfo-funcţională a celulelor histio-monocitare. Astăzi se admite că trecerea în sînge a acestor celule nu se face numai din stroma aparatului mieloid, ele putînd veni direct din orice parte a sistemului reticulo-histiocitar. Este foarte probabil că aceste celule se desprind din celulele endoteliale ale capilarelor tuturor acestor formaţiuni.

Scanned with OKEN Scanner

După cum este sau nu însoțită de un tablou sanguin cu elemente tinere, reticuloza histio-monocitară poate lua aspect leucemic sau aleucemic.

Termenul de reticuloză histio-monocitară, propus de Cazal, reunește aceste sindrome clinice variate, care au elemente morfologice asemănătoare. Astfel, în aceeași entitate vor intra leucemiile reticulo-endoteliale descrise de Lupu și Brauner, unele leucemii cu monocite de tip Schilling, precum și unele observații greșit clasate drept granulomatoze sau sarcomatoze.

Aspectele morfologice diverse de tip monocitar, histiocitar sau plasmocitar nu sînt decît forme ale aceleiași reticuloze histio-monocitare, consecința unei proliferări difuze a stromei organelor hematopoetice.

Reticuloza histio-monocitară se caracterizează, din punct de vedere anatomic, prin leziuni de proliferare reticulo-endotelială difuză cu predominanță spleno-ganglio-medulară, fără ruptură a capsulei, dar cu devieri celulare marcate și ireversibile; iar din punct de vedere clinic, printr-o evoluție febrilă, acută sau cronică, dar obișnuit fatală.

Aceste caractere anatomo-clinice, care reies din definiția de mai sus, pot fi întrunite mai mult sau mai puțin complet la același caz și pot fi variabile în intensitatea și evoluția lor, după cum forma este acută sau cronică.

Între formele acute și cele cronice nu există bariere definitive, putîndu-se întîlni forme intermediare sau treceri dintr-una într-alta.

RETICULOZELE HISTIO-MONOCITARE ACUTE

Simptome. Tabloul clinic al reticulozei histio-monocitare acute amintește în general tabloul clinic al unei boli infecțioase acute sau, mai bine, pe acela al unei leucoze acute.

Debutul clinic al bolii, destul de brusc, este caracterizat prin febră 38—39°, adinamie, astenie progresivă, cefalee și anorexie. Ulterior se adaugă simptome de *diateză hemoragică*, caracterizate prin sufuziuni sanguine cutanate și mucoase, hemoragii retiniene, peteșii, erupții purpurice, epistaxis și gingivoragii în special.

Ceva mai tîrziu, sau uneori concomitent, apar *tulburări de tip necrotic* ale mucoaselor, de obicei la nivelul mucoasei bucale.

Boala poate începe uneori cu o angină, care în scurt timp îmbracă un caracter gangrenos.

În perioada de stare pot apărea manifestări cutanate diverse nespecifice, ca: prurit, urticarie, eczeme etc.

Splina este foarte frecvent mărită de volum, putînd lua uneori dimensiuni considerabile. Este vorba de obicei de o splină netedă, regulată, de consistență fermă, nedureroasă la palpare.

Ficatul este moderat mărit, regulat și nedureros.

Ganglionii sînt ușor hipertrofiați, îndeosebi cei din regiunea cervicală, care pot fi adesea dureroși, îmbrăcînd un caracter mai mult inflamator, ca o consecință a infecțiilor din cavitatea bucală, care se supraadaugă.

Semnalăm prezența unor *mici tumefacții cutanate* la nivelul craniului, feței sau la nivelul marilor articulații. Puncția sau biopsia acestor formațiuni dovedesc natura lor histiocitară.

Se întîlnesc adeseori edeme ale membrelor inferioare și uneori chiar palpebrale, consecință a anemiei și disproteinemiei.

Radiografia scheletului poate descoperi zone lacunare, atribuite proliferării celulelor reticulare.

Dintre simptomele mai sus enumerate, *febra și sindromul hemoragipar* apar în marea majoritate a cazurilor.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 89—Reticuloză acută, frotiu din punctie. Se observă celule reticulare patologice în sinciţiu (după Cathala şi Boulanger).

Febra nu are un caracter specific, putînd îmbrăca aspecte variate, chiar întrerupte uneori de perioade de afebrilitate.

Examenul hematologic constată o anemie moderată, dar constantă şi progresivă în cursul evoluţiei bolii.

Numărul leucocitelor este variabil, uneori uşor crescut, alteori normal. Se întîlneşte adesea o neutropenie, legată fie de o limfocitoză, fie de o monocitoză.

Monocitoza este inconstantă, poate fi uneori foarte importantă (10—40%).

În formele leucemice numărul elementelor poate depăşi 400 000, ca în cazul descris de Lupu şi Brauner.

Morfologic, aceste elemente monocitoide au un aspect variabil şi corespund celulelor reticulare de diferite tipuri.

Se văd celule endotelioide, plasmocitoforme, histiocite, plasmocite adevărate etc. Acest polimorfism celular caracterizează din punct de vedere hematologic boala despre care vorbim.

În formele aleucemice, puncţia organelor hematopoetice permite să se stabilească diagnosticul. Pe frotiuri de splină, măduvă sau ganglioni se observă, în locul elementelor normale diminuate sau dispărute, numeroase histiocite şi celule reticulare uneori în sinciţiu (fig. 89). Protoplasma este cel mai adesea acidofilă, uneori uşor bazofilă. Nucleul rotund, sau uneori scobit şi chiar neregulat, are cromatina pulverulentă şi 1—2 nucleoli vizibili. Se mai observă în citoplasma histiocitelor globule roşii şi albe, resturi celulare şi pigmentare. Întîlnim adeseori în aceste cazuri şi mitoze.

Forme clinice. În funcţie de vîrsta pacientului şi de bogăţia simptomelor se pot deosebi: *o formă la copil*, care îmbracă de obicei aspectul unei boli acute febrile cu hepatosplenomegalie şi adenopatie, cu sindrom hemoragipar, aşa cum a fost descris mai sus, iar hematologic cu anemie, leucopenie fără monocitoză. Puncţia splenică arată o hiperplazie reticulară.

La adult se deosebesc următoarele forme:

— aleucemică;
— hepato-splenomegalică;
— macropoliadenopatică, de tipul bolii Hodgkin;
— cu debut cutanat;
— pseudotumorale;
— cu evoluţie lentă la început şi cu generalizarea ulterioară a procesului;
— o formă anemică cu splenomegalie;
— o formă eritrodermică;
— o formă poliulceroasă cutaneo-digestivă.

Diagnosticul diferenţial se face cu o stare infecţioasă, cu o leucoză acută şi cu diferite afecţiuni care prezintă splenomegalie, adenopatii şi manifestări cutanate.

Evoluţia este progresivă, cu deznodămînt fatal în cîteva săptămîni, pînă la 5—6 luni, pentru formele acute. Intensificarea anemiei şi supraadăugarea elementului infecţios, pe un organism cu minimă putere de apărare, grăbesc sfîrşitul.

Scanned with OKEN Scanner

Anatomie patologică. Splina este voluminoasă, atingînd 300—3 000 g, cu suprafaţa de secţiune adesea uniformă şi marcată cu mici noduli necrotici. Ficatul, de asemenea mărit de volum, prezintă pe alocuri arii necrotice. Ganglionii limfatici sînt în general moderat măriţi.

Histologic, se observă proliferarea sistematizată a reticulo-endoteliului de la nivelul splinei, ficatului, ganglionilor şi măduvei oaselor. Proliferarea aceasta este difuză, fără formarea de noduli. La nivelul ganglionilor, foliculii sînt reduşi la mici grămezi de limfocite şi celulele proliferate invadează foliculii, cordoanele şi sinusurile. În ficat proliferarea este periportală, celulele Kupffer participă adesea la proces. Capsula este intactă, nu există tendinţă de invadare spre organele vecine, ceea ce o deosebeşte de reticulosarcom.

Anatomo-histologic se întîlnesc 2 aspecte: fie un infiltrat monomorf cu un singur gen de celule, fie un aspect celular polimorf.

Etio-patogenia reticulozei histio-monocitare este incertă.

Au fost incriminaţi diverşi agresori fizico-chimici, agenţi infecţioşi: bacterii, virusuri, fără a se putea face proba patogenităţii lor.

Cercetările bacteriologice şi parazitologice au rămas negative.

Natura tuberculoasă a acestor leziuni, susţinută de unii a fost confirmată uneori prin inoculare la cobai, deşi bacilul Koch nu apărea în frotiuri. Trebuie avută în vedere şi posibilitatea coexistenţei bacilului Koch în ganglioni, alături de alte manifestări morfologice.

Reticuloza histio-monocitară a fost asemuită cu neoplaziile de sistem. Ea se deosebeşte însă de neoplaziile obişnuite prin faptul că este multicentrică şi nu dă metastaze.

În ce priveşte leucemia monocitară, Ianovski, ca de altfel şi Cazal, o includ în aceeaşi familie a reticulozelor histio-monocitare de aspect oarecum monomorf.

Tratamentul se limitează mai mult la o terapeutică simptomatică privind îndeosebi sindromul hemoragipar şi procesul infecţios.

În acest sens sînt indicate hemostaticele de toate ordinele, vitaminoterapia şi antibioticele.

Antimitoticele de tipul radioterapiei şi azotiperitei pot fi utilizate în doze foarte mici şi cu deosebită prudenţă în cazurile acute.

Transfuzia de sînge, atunci cînd bolnavul o suportă, ameliorează o serie de fenomene, ca: sindromul hemoragipar, anemia, disproteinemia cu consecinţele sale directe, edemul etc.

RETICULOZELE HISTIO-MONOCITARE CRONICE

Corespunzător mielozei sau limfadenozei cronice apar tablouri clinice datorite hiperplaziei S.R.H. şi care pot îmbrăca forme leucemice, subleucemice sau aleucemice.

Este o entitate morbidă mai puţin cunoscută şi lesne de confundat cu leucozele adevărate sau cu alte manifestări inflamatoare sau tumorale ale S.R.H.

Ea este cu atît mai mult trecută cu vederea, cu cît uneori se poate asocia cu o leucoză adevărată.

Simptome. Este mai frecventă în a doua jumătate a vieţii şi cu oarecare preferinţă pentru bărbaţi. Boala începe insidios, prin astenie, inapetenţă, uneori cu o stare de subfebrilitate, pierdere în greutate progresivă şi mai rar cu un sindrom hemoragipar discret şi trecător sau cu manifestări cutanate (variind de la erupţii maculo-papuloase pînă la nodozităţi pseudotumorale).

Examenul obiectiv descoperă aproape constant *adenopatii*, de dimensiuni variind de la aceea a unei alune, ajungînd la mărimea unui ou de găină, indolore, mobile, neaderente pe planurile profunde sau superficiale, fără periadenită şi fără tendinţă la fistulizare, avînd o consistenţă elastică, fermă.

Scanned with OKEN Scanner

De cele mai multe ori sînt prinşi ganglionii latero-cervicali sau submandibulari; mai rar se întîlneşte o poliadenopatie generalizată.

Splina este mărită moderat de volum în 70% din cazuri, palpabilă, depăşind cu 6—12 cm marginea condro-costală, are consistenţă elastică şi este nedureroasă la presiune.

Ficatul este uşor mărit.

Examenul hematologic constată o anemie moderată de tip hipocrom şi o leucocitoză care variază între 8 000 şi 12 000 pînă la 200 000 elemente pe mm^3; formula leucocitară se caracterizează prin prezenţa de numeroase mononucleare, reprezentate prin histiocite, monocite şi rare plasmocite.

Elementul dominant îl formează histiocitul, care variază ca număr între 25 şi 85% de elemente. Celula se caracterizează printr-un nucleu aderent cu marginea celulei şi prezentînd o structură foarte fină, cu cromatina aşezată în strii paralele.

Starea aceasta leucozică, de origine reticulo-histiocitară, se poate prezenta sub aspect leucemic, subleucemic sau aleucemic.

Mielograma atrage atenţia asupra polimorfismului şi bogăţiei celulare. Seria mieloidă se găseşte într-o proporţie ceva mai redusă, cu o uşoară deviere spre dreapta; de asemenea seria roşie este şi ea mai slab reprezentată, eritroblaştii fiind sub 20%. Caracteristice sînt elementele provenite din stroma medulară: histiocite (20—50%), plasmocite şi celule reticulare.

Diagnosticul diferenţial se face cu: limfadenoza cronică, cu limfogranulomul Hodgkin, cu limfosarcomul şi reticulosarcomul. De asemenea, cu o tuberculoză ganglionară, cu o limfadenoidită acută (Filatov, Pfeiffer) etc.

În orice caz, diagnosticul nu este uşor de făcut, deoarece tabloul clinic este foarte polimorf.

Anatomie patologică. Structura foliculară este păstrată, cu hiperplazia elementelor reticulare, cu multe histiocite, uneori cu atrofia centrilor germinativi şi cu un polimorfism celular de tip histiocitar. Nu se întîlnesc ţesut de granulaţie, celule Paltauf-Sternberg şi nici eozinofilie marcată.

Splina, uneori considerabilă (650—1800 g), prezintă histologic o proliferare de celule reticulare, în care se observă frecvent celule gigante multinucleate, cu mare putere fagocitară.

Prognostic. Substratul anatomic al reticulozelor este proliferarea celulelor mezenchimale nediferenţiate care-şi păstrează potenţialitatea embrionară. Uneori această proliferare se poate face fără ca celulele să se depărteze de celula reticulară tip. Alteori însă, celulele în cursul proliferării iau un caracter din ce în ce mai atipic, îmbrăcînd toate atributele clasice ale malignităţii.

În funcţie de aceste aspecte anatomice se va putea prevedea un prognostic grav, mai mult sau mai puţin rapid.

De asemenea, cu cît procesul anatomic atinge un număr mai mare de organe, evoluţia este mai rapidă şi mai severă.

Această stare de hiperplazie a S.R.H. formează într-o oarecare măsură substratul patogenic al bolii şi se face pe socoteala elementelor fixe ale mezenchimului nediferenţiat, în anumite condiţii încă necunoscute.

Aceste elemente sînt susceptibile să fie mobilizate la un anumit moment al evoluţiei lor, putînd vorbi astfel de histoleucemie, reticulemie sau de leucemii de stromă.

Prognosticul este fatal, evoluţia este progresivă şi durează de la 1 la 10 ani.

Tratamentul constă din roentgenterapie şi administrare prudentă de substanţe citostatice (azotiperită), cu control riguros hematologic. De asemenea, se mai administrează vitamine, ser antireticular Bogomoleţ, reticulină Moldovanu, calciu etc.

Scanned with OKEN Scanner

RETICULOZELE TUMORALE

Tumorile țesutului reticulo-histiocitar se împart în: *benigne și maligne*. Sistemul reticulo-histiocitar fiind într-o continuă stare de transformare sub influențe interne și externe, aspectele tumorale benigne, întîlnite la un moment dat, se pot transforma cu timpul în tumori maligne.

Dintre tumorile S.R.H. care pot îmbrăca, la un moment dat sau multă vreme, caractere benigne, se pot cita *reticulo-endoteliomul*, îmbrăcînd caracterul unei hiperplazii reticulo-histiocitare cu elemente mature, adulte, *retoteliomul*, tumoare plecată de la reticulo-endotelii cu localizare în splină, *histiocitomul*, *limfocitomul* în parenchimul limfatic construit din limfocite mici adulte, foarte monotone ca dimensiune, *xantomul*, cu histiocite voluminoase încărcate cu colesterol și esteri ai colesterolului. Tumorile cu celule gigante de tip anaplazic, numite de Titu Vasiliu reticuloplaxe, avînd aspect megacariocitar, nu au nimic comun cu *megacariocitul*, care reprezintă o celulă funcțională normală, o celulă specializată pentru formarea plăcuțelor din măduvă. În acest sens trebuie înțelese celulele din tumorile numite megacariocitoame ale pielii și sînului, ca și cuvîntul de mieloplaxe dat celulelor din Epulis (la gingii) și alte tumori localizate la nivelul epifizei oaselor sau la maxilar. Gery numește aceste celule histioplaxe, deoarece ele aparțin S.R.H. extramedular și nu au comun cu măduva decît originea lor reticulară.

TUMORILE MALIGNE

Caracterul anatomo-clinic de tumoare malignă se poate întîlni pretutindeni la nivelul S.R.H. Diagnosticul este destul de greu la începutul evoluției lor; totuși, cu timpul recurgînd la metoda punctiilor multiple utilizate de școala sovietică, se poate preciza de timpuriu ce fel de celule interesează procesul tumoral.

Tumorile S.R.H. se pot dezvolta cu predominanță pe socoteala stromei hematopoetice; printre acestea sînt *reticulo-sarcoamele (reticulo-sarcomul limfadenoid, reticulo-sarcomatoza, sarcomul măduvei oaselor al lui Ewing sau hemangiosarcomul)*.

Alteori sarcoamele se dezvoltă cu predominanță la nivelul parenchimului hematopoetic: *limfosarcomul, mielomul multiplu (boala Rustițki-Kahler) sau cloromul numit și cancerul verde Aran*.

În afară de cele menționate mai sus, se mai întîlnesc procese tumorale nespecifice ale țesuturilor hematopoetice.

Un alt aspect care trebuie subliniat este acela al asocierii dintre leucemii și neoplazii, precum și asocierea dintre leucoze și hiperplazii ale S.R.H. (sarco-leucoze).

De aceea examenul anatomopatologic, fie executat de biopsii, fie pe piese recoltate la necropsie, va putea stabili uneori cu greu diagnosticul numai pe baze citologice.

Se cunosc cazuri de asociere între hiperplaziile S.R.H. cu reticulemie și eventual anaplazia de stromă, ca și asocierea de leucemie mieloidă cu reticuloză sau de mieloză leucemică cu reticulo-sarcomatoză. Lupu și Petrescu au identificat un sindrom aparte: mieloza megacariocitară.

Problema leuco-sarcomatozei a fost complet transformată de cînd se face studiul experimental al leucemiilor pe animale.

Strong și Kirschbaum, plecînd de la leucemia porcilor, care este datorită, după cum se știe, unui virus, au obținut, prin injectare de sînge filtrat introdus pe cale subcutanată sau peritoneală, tumori locale și secundar leucemii.

Roussy, pe de altă parte, a demonstrat că virusul filtrant responsabil de producerea sarcomatozei galinaceelor poate determina nu numai sarcoame, dar și leucemii, dacă este

Scanned with OKEN Scanner

modificat prin reţinerea lui un timp mai mult sau mai puţin îndelungat în glicerină sau gheaţă.

Alţii, iradiind pui grefaţi cu endoteliom, au putut, la o a treia trecere, să obţină o leucoză de tip hemocitoblastic, pe care au reuşit apoi să o transmită în două treceri ulterioare. La altă trecere au obţinut reapariţia tumorii primitive şi dispariţia leucemiei.

Virusul leucemic şi virusul sarcomatos ar fi capabile ocazional să posede un tropism celular vecin, provocînd, fie cancerul ţesutului mezenchimatos, sarcom, fie cancerul sîngelui, leucemie (Troisier).

Se ştie, pe de altă parte că o serie întreagă de agenţi chimici (gudron) sau fizici (raze roentgen) sînt susceptibili să determine, la om o leucemie sau un cancer, şi ceea ce ne interesează, un cancer conjunctiv (reticulosarcom).

Leuco-sarcomatoza la om ar părea o problemă simplă, fiind vorba de o însămînţare a sîngelui prin celule sarcomatoase ale tumorii originale, însă nu există totdeauna identitate între celulele tumorale şi cele sanguine.

Astăzi se admite că un acelaşi factor poate declanşa, pe de o parte, un sarcom, iar pe de altă parte, o leucemie, fiind vorba despre 2 afecţiuni foarte vecine, din aceeaşi familie.

Leucemia este o afecţiune generalizată la totalitatea sistemului hemopoetic, iar sarcomul este o afecţiune localizată, extinzîndu-se numai prin metastazare.

Fiecare din afecţiuni păstrează caracterul său propriu şi îndeosebi modul său propriu de propagare. S-au putut vedea uneori, în acelaşi ganglion microscopic, atît leziuni leucemice, cît şi sarcomatoase.

Se presupune că acelaşi agent cauzal ar putea da la un grup ganglionar o manifestare limfosarcomatoasă, în timp ce la nivelul sistemului hematopoetic, în speţă medular, ar determina o leucemie.

Deci, nu este vorba de o diseminare în torentul circulator a unor celule sarcomatoase, ci pe baza aceleiaşi etiologii, încă necunoscute, există 2 moduri de reacţie patogenică, care pot evolua clinic separat sau împreună.

Aceste asocieri sînt foarte variate şi pot îmbrăca forme anatomo-clinice deosebite, făcînd pe autori să schimbe diagnosticul în cursul evoluţiei cazului. În fapt, este vorba de variate aspecte tumorale ale diverselor celule care compun ţesutul fiziologic reticulo-histiocitar. Autori ca Sternberg sau Heilmeyer au încercat să le clasifice în leuco-sarcomatoze şi mielo-sarcomatoze sau în limfo-sarcomatoze, mielo-sarcomatoze şi cloro-leucemii. Aceste clasificări nu cuprind însă o serie întreagă de aspecte, în special nu integrează leucemiile monocitoide, plasmocitare sau cele cu eozinofile.

Crăciun propune pentru aceste asocieri denumirea de sarco-leucoze, precizîndu-le totodată primul, cît şi al doilea termen.

În cele ce urmează se vor prezenta mai pe larg: *reticulo-sarcomul limfadenoid*, *reticulosarcomul Ewing*, *limfosarcomul şi mielomul multiplu Rustiţki-Kahler*.

RETICULO-SARCOMUL LIMFADENOID

Se prezintă în general ca o tumoare situată la nivelul unui grup ganglionar periferic sau profund, putîndu-se localiza şi în oricare altă parte a mezenchimului activ: amigdale, splină, ficat etc.

Simptome. Apare la orice vîrstă. Boala poate evolua în etape: la început se manifestă fără nici un simptom subiectiv; cu timpul însă apar febra şi uneori dureri din cauza compresiunii pe organele vecine. De asemenea, apar transpiraţii profuze, cu pierdere în greutate, pierderea forţelor fizice mergînd pînă la caşexie; pruritul lipseşte.

Scanned with OKEN Scanner

Ganglioni. Examenul clinic descoperă mase ganglionare de consistenţă fermă, care pot rămîne izolate, dar care au tendinţa de a adera la planurile profunde şi superficiale.

Splina, de obicei mărită, de dimensiuni variabile, este dură, regulată şi foarte puţin contractilă, nu prezintă perisplenită.

Ficatul, mărit de volum uneori apreciabil, este dur şi uneori neregulat.

Procesul sarcomatos are un caracter infiltrativ, putînd da totodată metastaze precoce. Se întîlnesc uneori localizări la nivelul tubului digestiv, care simulează un ulcer gastric, duodenal sau un neoplasm ulcerat de stomac.

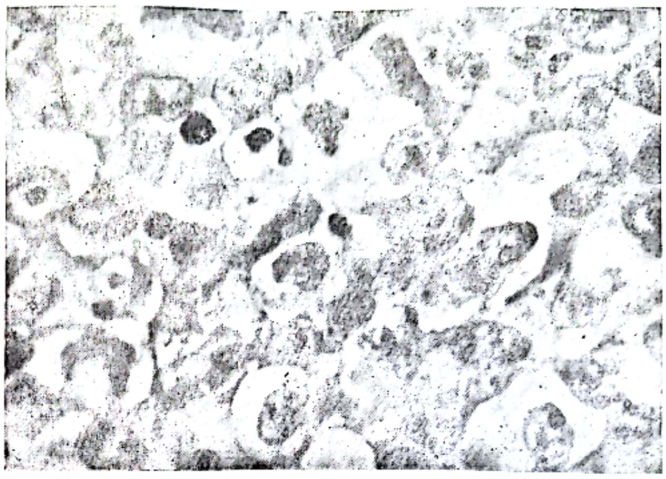


Fig. 90 — Ganglion limfatic de om prezentînd o proliferare monomorfă difuză de tip malign. Elementele care au proliferat sînt celulele reticulate ale ganglionului. Ele se unesc prin punţi protoplasmatice, alcătuind mase sinciţiale, pe alocuri vacuolate. Nucleii sînt monstruoşi, cu numeroase înmuguriri şi excrescenţe şi nucleoli giganţi.

Examenul hematologic pune în evidenţă, constant o anemie hipocromă, care este progresivă şi adesea ireversibilă.

Leucocitele sînt în limite normale şi prezintă uneori în formulă neutrofilie, mai rareori o limfocitoză.

Viteza de sedimentare este constant şi apreciabil accelerată.

Anatomia patologică. Se observă ştergerea totală a arhitecturii ganglionare, cu dispariţia foliculilor şi a sinusurilor.

După Oberling, se deosebesc 3 tipuri de reticulo-sarcoame:

1. *tipul nediferenţiat, cu plaje sinciţiale fără fibrile argentafine*;
2. *tipul diferenţiat reticular, cu fibrile şi celule legate reticular prin fine prelungiri* (fig. 90);
3. *tipul mixt, cu diferenţieri asociate.*

În splină neoplazia se dezvoltă în jurul arterelor penicilate, interesînd tecile limfatice periarteriale şi foliculii. Ţesutul vecin este distrus şi înlocuit. O seamă de cazuri cu localizare nazo-faringiană trebuie de asemenea interpretate ca reticulo-sarcoame, mai ales cînd se găsesc mase ganglionare satelite care evoluează uneori aparent solitar.

Diagnosticul diferenţial al reticulo-sarcomului limfadenoid, spre deosebire de cel osteomedular Ewing, se face cu:

— *Limfosarcomul*, în care neoplazia este formată din limfocite mici şi mari, cu eventuale atipii corespunzătoare procesului malign.

— *Limfomul leucemic şi cel aleucemic* cu tablou caracteristic, în raport cu leucoza existentă sau latentă. Mielograma, hemograma şi biopsia ganglionară precizează diagnosticul.

— *Limfogranulomul Hodgkin* prezintă la examenul histologic ţesut de granulaţie cu polimorfism celular caracteristic, iar clinic, prezintă evoluţie febrilă cu curbă caracteristică, prurit şi uneori eozinofilie.

— *Reticulozele simple sau sistematizate*: în aceste cazuri atipiile sînt mai slab reprezentate, capsula nu este depăşită, starea generală se menţine multă vreme bună, nu se întîlnesc mase tumorale propriu-zise. Totuşi diagnosticul este dificil şi în general diagnosticul diferenţial se bazează pe examenul anatomopatologic, mai mult decît pe cel clinic, care este foarte asemănător în toate aceste cazuri.

Reticulosarcomatoza poate fi socotită ca o complicaţie. Este vorba de o neoplazie generalizată, la care participă diferite grupe ganglionare, ficatul, splina, amigdalele etc. În atare caz, reticulo-sarcomul nu ar fi decît o etapă de dezvoltare a acestei stări generale.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluţia este de 1—2 ani. Prognosticul este fatal.

Tratamentul se bazează pe medicaţia simptomatică şi pe citostatice şi citolitice de tipul roentgenterapiei, azotiperitei, care în aceste cazuri dau rezultate extrem de slabe.

RETICULO-SARCOMUL MĂDUVEI OASELOR (sarcomul Ewing)

Descris în 1921 sub numele de endoteliom difuz al oaselor, de către Ewing, fusese socotit înainte ca provenind din endoteliul capilarelor sanguine sau limfatice.

Considerat altădată ca o raritate histologică şi mai ales clinică, statistici mai recente îl găsesc în 11,14% dintre tumorile osoase.

Este mai frecvent la bărbaţi decît la femei, la tineri şi chiar la copii decît la bătrîni.

Simptome. Începutul este de obicei insidios, cu astenie şi uşoară anemie. O dată apărută tumoarea la nivelul diafizei oaselor lungi şi îndeosebi la nivelul femurului, se ivesc simptome mai importante, ca: *durerea*, care poate fi primul simptom este la început neprecisă şi efemeră şi devine cu timpul vie şi tenace; *febra* se întîlneşte într-o proporţie relativ mare.

Examenul obiectiv rămîne mult timp negativ, pînă cînd apare o *tumefacţie* cu caracter inflamator la nivelul unei diafize.

Durerea, febra şi tumefacţia nu sînt caracteristice, deoarece ele pot fi întîlnite şi într-o osteomielită.

La *examenul hematologic* se găseşte de cele mai multe ori o leucocitoză moderată cu granulocitoză neutrofilă; unele cazuri prezintă leucopenie accentuată şi uneori o limfocitoză importantă.

Uneori se poate întîlni un tablou leucemoid. Cifra eritrocitelor oscilează în jurul a 4 milioane elemente pe mm^3, dar în multe cazuri se întîlnesc anemii marcate, care ating cifra de 2—3 milioane pe mm^3, cu anizocitoză şi poikilocitoză şi uneori apariţia de normoblaşti. Valoarea globulară este aproape de unitate.

Puncţia sternală poate să nu dea nici un indiciu; în schimb puncţia metastazelor, cînd ele pot fi decelate, este de folos pentru diagnostic.

Examenul radiografic aduce informaţii preţioase, uneori chiar înaintea manifestărilor clinice. El pune în evidenţă decalcificări neregulate ale unei diafize, cu dispariţia structurii trabeculare normale într-o anumită zonă. Mai tîrziu apar strii longitudinale paralele cu diafiza, dînd imaginea de periostită, deşi periostul propriu-zis şi conturul său sînt nealterate. Corticala osoasă (osul compact) se resoarbe şi se subţiază progresiv. În medulara osului se formează mari regiuni lacunare, astfel încît osul apare ca suflat.

Metastazele sînt tardive (după 1—3 ani), alteori foarte precoce, fiind situate în plămîn, craniu, rahis, bazin etc.

Anatomie patologică. Neoplasmul se dezvoltă în cavitatea medulară a diafizei unui os lung pe care îl invadează în toată lungimea şi îi distruge din aproape în aproape arhitectura sa trabeculară (fig. 91). Proliferarea neoplazică împinge apoi periostul, îl perforează şi invadează părţile moi învecinate, formînd în jurul diafizei un manşon, care poate fi parţial calcificat şi poate sfîrşi prin a ulcera pielea.

Pe secţiuni, neoplazia se vede ca o masă alb-rozată, moale, difluentă, sanguinolentă, într-un os rarefiat golit de măduvă, tumefiat şi scobit. Articulaţiile vecine rămîn perfect indemne.

Microscopic, aspectul clasic este de reticulo-sarcom nediferenţiat. Ţesutul tumoral omogen este constituit din plaje de celule cu citoplasmă bazofilă, care formează limite celulare precise. Un vast sinciţiu, foarte bogat în nuclei, realizează aspectul unei culturi de nuclei. Celulele gigante lipsesc, de asemenea lipseşte os neoformat.

Scanned with OKEN Scanner

Cu toate că este bogat vascularizată, tumoarea prezintă totuşi zone de necroză. Uneori este vorba de reticulo-sarcoame diferenţiate sau evoluate.

Diagnosticul pozitiv se face pe bază de biopsie şi pe lipsa reacţiilor generale de ordin inflamator.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu:

— *sarcoame osteogenice*, care prezintă trabecule osteoide, osoase sau colagene. Sînt mai bogat vascularizate, deşi nu au capilare, ci lacune sanguine, fără perete endotelial propriu. Se propagă mai des hematogen decît limfogen;

— *ostemielita*, mai ales în faza iniţială;

— *osteita tuberculoasă* sau *luetică*;

— *metastazele de epitelioame tiroidiene* sau *paratiroidiene* sau *de hipernefrom*;

— *mielomul* sau *boala Rustiţki-Kahler*, care are cu totul altă distribuţie pe schelet, apare cu predominanţă la oasele late, prezintă proteinurie Bence-Jones şi puncţia osoasă oferă o imagine caracteristică.

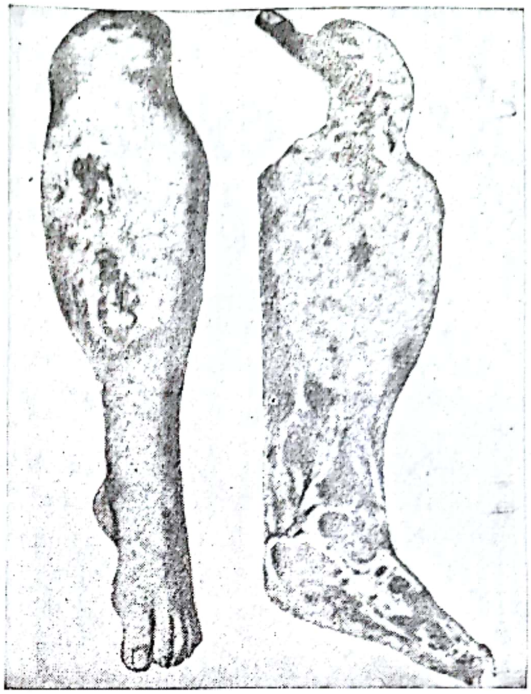


Fig. 91—Reticulo-sarcom osos (sarcom Ewing). Tumoare a tibiei (după Titu Vasiliu).

Complicaţiile cele mai frecvente sînt: fracturile spontane, metastazele mai ales după biopsie, infecţiile supraadăugate, hemoragiile, reticulo-sarcomatoza, care se confundă cu reticuloza histiocitară malignă.

Evoluţia este variabilă; uneori în cîteva luni tumoarea se măreşte treptat, devine caldă, roşie, străbătută de vene dilatate. Ea deformează membrul afectat. Durerile sînt foarte puternice. Concomitent pot surveni metastaze pulmonare. Alteori evoluţia este mai lungă, mergînd de la 2—3 ani pînă la 4—5 ani, atunci cînd se aplică tratament roentgenterapic la timp şi în doze potrivite. Moartea survine prin metastaze sau prin caşexie. Prognosticul este fatal.

Tratament. Sarcomul Ewing este foarte sensibil la radioterapia în doze mici şi repetate. Recidivele sînt precoce şi cu timpul tumoarea devine radiorezistentă. Uneori trebuie făcută amputaţia membrului afectat, alteori s-a încercat radiuterapia.

În plus, se face tratament general simptomatic.

LIMFOSARCOM — LIMFOSARCOMATOZĂ

Limfosarcoamele, descrise altădată în cadrul leucemiilor aleucemice sau considerate ca limfogranulomatoze atipice, sînt în fapt *tumori maligne, caracterizate prin celule neoplazice aparţinînd seriei limfoide, tumori care invadează şi infiltrează capsula ganglionară şi ţesuturile învecinate şi care proliferează numai pe o singură formă celulară.*

Ţesutul limfosarcomatos are un aspect în cea mai mare parte monomorf şi prin caracterele mai sus-enunţate se deosebeşte de reticulosarcoame, de limfadenoze şi de limfogranulomul Hodgkin.

Alături de formele schematice care răspund definiţiei, există şi forme atipice cu caractere comune, pe care le clasăm, fie printre limfosarcoame, fie printre reticulo-sarcoame, limfadenoze sau boala Hodgkin.

Scanned with OKEN Scanner

Se descriu forme localizate, forme pluriregionale, forme generalizate (limfosarcomatoza Kundrat şi leucosarcomatoza Sternberg sau limfosarcomul mediastinal cu formulă leucemică).

Altădată a fost bănuită o etiologie infecţioasă tuberculoasă; astăzi este fapt neîndoios că limfosarcomul este datorit proliferării neoplazice a celulelor ţesutului limfoid.

Este o boală mult mai rară ca limfadenoza sau limfogranulomatoza malignă.

Această boală apare la toate vîrstele şi este ceva mai frecventă la bărbaţi decît la femei.

Formele localizate sînt mai frecvente decît cele pluriregionale, iar acestea sînt mai frecvente decît cele generalizate, care sînt excepţionale.

Limfosarcoame localizate. Simptome. Localizările obişnuite sînt ganglionii superficiali, ganglionii profunzi, formaţiunile limfoide ale gurii şi faringelui, ţesutul limfoid al tubului digestiv.

Fenomenele clinice sînt obişnuit sub dependenţa localizării formaţiunilor tumorale.

Localizarea procesului la nivelul mediastinului provoacă, prin dezvoltarea tumorilor, fenomene de compresiune a organelor, vaselor şi nervilor mediastinali.

Tumorile sînt de obicei mari, putînd atinge dimensiuni respectabile. Sînt neregulate, putînd încercui organele: inimă, esofag, trahee, bronhii.

Cînd procesul se dezvoltă la nivelul laringelui provoacă tuse, jenă în respiraţie, dispnee, tiraj şi cornaj uneori.

Localizările la nivelul tubului digestiv sînt clinic caracterizate prin aceea că bolnavul slăbeşte rapid, prezintă fenomene dispeptice, anemie şi emaciere, care duc la caşexie.

În faze mai înaintate sînt prinşi şi ganglionii mezenterici, care se pot uneori palpa. La nivelul faringelui tumoarea se localizează prin propagarea de la nivelul ţesutului limfoid a amigdalelor palatine şi faringiene. Ea se dezvoltă sub formă de plăci care infiltrează mucoasa. Clinic, se manifestă prin tulburări de deglutiţie şi respiraţie.

Prin invadare spre organele vecine limfosarcomul faringian mai poate produce tulburări auditive, paralizia facialului etc.

Limfosarcomatoza generalizată (boala Kundrat). Reprezintă aşa cum am menţionat mai sus, forma cea mai rară.

Simptome. Se observă în atare cazuri poliadenopatii neregulate, generalizate, splenomegalie moderată. Pot fi atinşi: plămînul, ficatul, rinichii, suprarenalele, pielea, măduva oaselor, scheletul.

Evoluţia este foarte rapidă.

Examenul hematologic nu este caracteristic. Constant, se întîlneşte un oarecare grad de anemie; în seria albă, în mod obişnuit, se întîlneşte o uşoară leucocitoză cu neutrofilie.

Examenul radiologic depistează tumorile mediastinale sau mediastino-pulmonare invadante. Examenele radiologice, făcute în serie şi la distanţă scurtă, arată caracterul invadant al tumorilor.

Anatomie patologică. Cînd este vorba de un limfosarcom mediastinal, localizarea cea mai frecventă a sarcoamelor ganglionare, tumoarea, sub forma unei mase considerabile, ocupă tot mediastinul anterior, aderă la organele vecine şi adesea chiar la plastronul sterno-costal. Formaţiunea sarcomatoasă se propagă la plămîni şi la pleure, dînd naştere la revărsate sero-fibrinoase, hemoragice sau chiliforme.

Procesul limfosarcomatos se poate întinde şi la alte lanţuri ganglionare: subclavicular, axilar, carotidian, totuşi rămîne cantonat regional mai des decît limfogranulomul.

În formele cervicale, limfosarcomul poate să se limiteze la lanţurile ganglionare ale gîtului, sau să se însoţească de leziuni amigdaliene, sau să invadeze ţesutul limfoid faringian

Scanned with OKEN Scanner

prin inelul Waldeyer, care uneori poate fi chiar inițial interesat.

Microscopic, se observă un aspect deosebit de omogen, monomorf al celulelor (fig. 92), acestea putînd avea dimensiuni diferite, prin comparație de la un bolnav la altul, însă în nici un caz nu se întîlnește polimorfismul celular din boala Hodgkin. Caracteristic rămîne faptul că tumoarea proliferează intens, depășind capsula ganglionilor, și invadează țesuturile vecine.

Este vorba deci de o creștere infiltrativă, distructivă, atipică, solidarizînd de la început ganglionii limfatici între ei și apoi masa tumorală cu țesuturile din jur, putînd pătrunde în organele vecine.

Morfologic, celulele au o protoplasmă fină, cu o colorabilitate variabilă, deși în general bazofilă, dar niciodată granuloasă. Nucleii, rotunzi sau ovali, adesea monstruoși, cu mitoze numeroase, sînt foarte voluminoși (fig. 93).

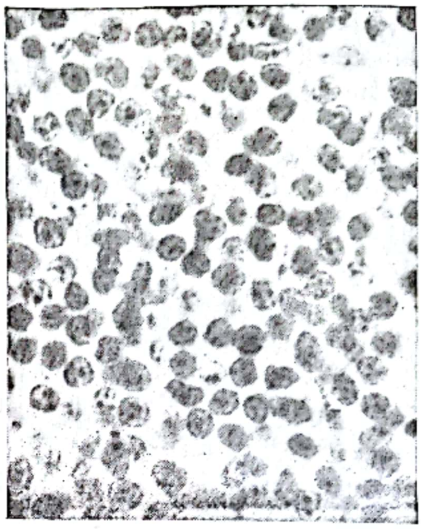


Fig. 92 — Aspect microscopic al unei proliferări difuze monomorfe într-un ganglion limfatic de om, la un caz de limfosarcom. Proliferarea de tip tumoral are ca punct de plecare limfocitele.

Diagnosticul formelor localizate este uneori foarte ușor, alteori extrem de dificil, mai ales la început.

Caracterul tumoral extensiv, cu tendință ulcerativă la nivelul gîtului sau la plica inghinală este lesne de recunoscut.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu:

— limfadenoza cronică aleucemică;
— boala Hodgkin;
— tuberculoza ganglionară și
— reticulo-sarcoamele.

În leucemie se întîlnesc generalizarea și dispoziția regulată a adenopatiilor, atingerea constantă a splinei, limfocitoza și infiltrația limfoidă a măduvei.

Boala Hodgkin se deosebește prin faptul că în limfogranulom ganglionii sînt mai puțin duri, separația dintre ganglionii aceluiași grup este mult timp posibilă, atingerea lor bilaterală este neregulată. Deși diagnosticul nu poate fi făcut fără biopsie, este recomandabil ca atunci cînd se bănuiește un sarcom să se evite biopsia, deoarece actul operator poate fi un bici pentru o generalizare.

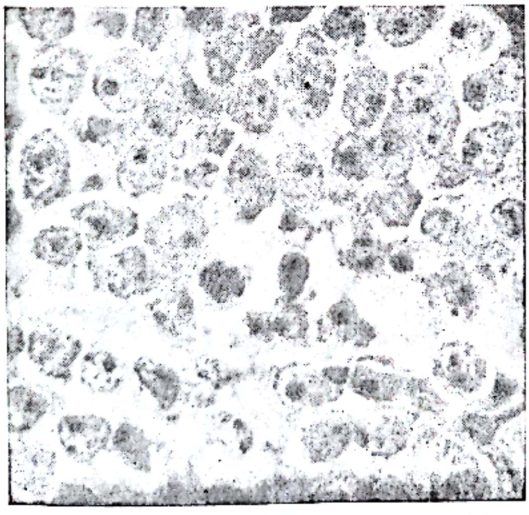


Fig. 93 — Ganglion limfatic de om într-un caz de limfosarcom. Proliferarea de tip malign are ca punct de plecare limfoblaștii.

În tuberculoza ganglionară diagnosticul este simplu în formele ulcero-cazeoase, unde caracterul inflamator și tendința la abcedare sînt elemente prețioase; pentru limfogranulomul tuberculos diagnosticul rămîne dificil. Reticulosarcomul este greu diagnosticabil clinic; singur examenul anatomopatologic permite diagnosticul pozitiv.

Evoluția este în general scurtă, durata totală fiind de cîteva luni, ca cifre extreme 2—14 luni, uneori de la 3 săptămîni la 3 ani. Prognosticul este fatal.

Tratamentul este paliativ, simptomatic şi sub dependenţa localizărilor tumorale şi a tulburărilor pe care acestea le produc. Unii au încercat, iraţional, un tratament chirurgical în formele strict locale.

Tratamentul arsenical în doze mari pe cale bucală, subcutanat sau intravenos a dat uneori oarecare rezultate favorabile, dar trecătoare.

Radioterapia profundă dă rezultate imediate, fiind cunoscută radiosensibilitatea sarcoamelor. Totuşi acţiunea sa este pe cît de inconstantă, pe atît de efemeră, cu atît mai mult cu cît radiorezistenţa poate să apară foarte rapid.

În principiu, se va administra de la început maximul de raze X în minimum de timp, sub rezerva integrităţii tegumentelor şi a rezistenţei bolnavului.

De curînd, unii autori au obţinut rezultate deosebit de frumoase utilizînd teleroentgenterapia în doze de 5—20 *r*. Totuşi, cu excepţia unor reticulo-sarcoame cu debut pluricentric, teleroentgenterapia trebuie interzisă în aceste cazuri.

Recidivele cu metastaze rapid evolutive sînt de regulă.

Aminele clorate, respectiv iperita azotată sau gazul muştar, dau rezultate uneori foarte bune şi rapide. Totuşi aceste succese sînt de o durată foarte scurtă, iar curele succesive sînt din ce în ce mai puţin eficace.

De altfel sînt cazuri rezistente, atît la roentgen, cît şi la iperită şi cu evoluţie rapidă.

MIELOSARCOMUL, MIELOMUL MULTIPLU
(boala Rustiţki-Kahler)

Sub numele de mielom multiplu al oaselor se înţelege o boală caracterizată prin dezvoltarea, în numeroase puncte ale scheletului, de tumori formate prin proliferarea anormală şi nodulară a elementelor măduvei oaselor, la care se adaugă o distrugere osoasă consecutivă şi tulburări în metabolismul proteinelor, condiţionate de natura celulelor reticulare, care sînt de obicei plasmocite.

Întrevăzut între anii 1846 şi 1850 de Mc Intyre Watson şi Bence-Jones, care îl descriu ca un sindrom osos sub denumirea de *molities ossium*, primeşte, în 1873, pentru prima oară, numele de mielom multiplu dat de Rustiţki, şi abia în 1889 Kahler descrie clinica mielomului şi prezenţa albumozei în urină.

Mielosarcomul trebuie deosebit fundamental de aşa-zisele mieloame multiple secundare descrise de Hirschfeld, care sînt tumori de origine metastatică, cu toate că pot îmbrăca acelaşi tablou clinic.

Etiologia nu este cunoscută. Boala este rară, se observă de obicei la adulţi care au trecut de 40 de ani, maximum spre 55 de ani, şi de preferinţă la bărbaţi, în proporţie de 70%.

Simptome. Boala se dezvoltă sub formă de tumori circumscrise, mai ales la nivelul măduvei roşii a oaselor spongioase (craniu, coaste, stern, omoplaţi, vertebre etc.), rareori în oasele lungi şi excepţional sub formă infiltrantă difuză.

De asemenea, comportă leziuni şi ale altor organe, leziuni care nu sînt specifice şi care ar ţine mai mult de tulburările produse în metabolismul protidic, în special prin punerea în circulaţie a proteinelor patologice. Se semnalează de asemenea existenţa unor depuneri de calcar în diferite viscere, în raport cu decalcificarea scheletului şi punerea în circulaţie, consecutivă, a sărurilor de calciu.

Procesul tumoral nu are decît o foarte slabă tendinţă de a se propaga de la măduvă şi de a da metastaze viscerale.

Începutul este insidios şi lent progresiv, marcat fiind prin vagi dureri cu caracter nevritic, atribuite adeseori unui microtraumatism al cărui rol nu poate fi absolut neglijabil; se însoţeşte în plus de o oboseală generală şi progresivă, cu un grad oarecare de anemie.

Scanned with OKEN Scanner

Alteori, o fractură spontană survenită în urma unui traumatism minim, o paraplegie care se instalează brusc sau, în sfîrşit, tulburări urinare pot fi unul dintre primele simptome observate de bolnav.

În perioada de stare a bolii se deosebesc manifestări locale de ordin tumoral şi semne clinice generale.

Formaţiunile tumorale au tendinţa de a creşte şi a invada zonele învecinate. Atingerea osoasă produce, în cea mai mare parte, simptomatologia afecţiunii.

Durerea este la început neprecisă ca localizare, apoi se fixează acolo unde procesul neoplazic este mai activ şi mai agresiv. Uneori durerile au un caracter moderat, adesea însă sînt violente, cu paroxisme nevralgice şi îndeosebi cu exacerbări nocturne. Durerile sînt localizate cel mai frecvent la nivelul regiunii dorso-lombare, mai rar la coaste şi stern şi au uneori un aspect reumatismal.

Tumorile osoase apar mai tardiv, sînt destul de rare, se observă mai ales la nivelul coastelor; ele pot scăpa chiar unei palpări atente. Consistenţa este uneori elastică, uneori fluctuentă, dar totdeauna dureroasă.

Deformările osoase apar de asemenea tardiv şi sînt observate îndeosebi la nivelul coloanei vertebrale, unde se întîlnesc cifoze dorsale, alteori cifo-scolioze cu dispariţia curburii lombare.

Fracturile spontane se întîlnesc în mai mult de 50% din cazuri şi pot fi precoce; se observă cu atît mai des în fazele mai înaintate ale bolii. Locul de predilecţie este la coaste, la nivelul rahisului, la membre, mai rar la clavicule etc.; sînt extrem de dureroase şi se consolidează relativ uşor.

Manifestările generale şi viscerale constau într-o serioasă şi rapidă atingere a stării generale, care este progresivă (slăbire frecventă, paloare şi anemie, tulburări entero-colitice). Ficatul, splina şi ganglionii limfatici sînt normale.

În lipsa unui neoplasm primitiv la nivelul prostatei, sînului, stomacului sau corpului tiroid (neoplasme care dau de obicei metastaze osoase), se stabileşte diagnosticul de mielom multiplu. Pentru aceasta se recurge la examene complementare care constau în:

Examenul radiologic al scheletului, care pune în evidenţă multiple arii lacunare osoase situate la nivelul craniului (fig. 94), vertebrelor, coastelor.

Aceste plaje osoase au un diametru variind între 1 şi 10 mm, au marginile perfect regulate şi nu confluează cu cele vecine. Sînt numeroase, diseminate în diverse regiuni, nu prezintă condensări periferice şi nici reacţii periostale.

Examenul chimic al urinii şi sîngelui. Proteinuria Bence-Jones, întîlnită cu o frecvenţă de 75—80% din cazuri, este decelată în urini prin încălzire la 55—60°. La această temperatură coagulează şi apoi se redizolvă la fierbere. Precipită de asemenea cu acid azotic şi mai ales cu acid clorhidric, spre deosebire de albumine, care rămîn în soluţie, deci se comportă ca o globulină.

Gradul de proteinurie Bence-Jones variază obişnuit între 1 şi 10 g $^0/_{00}$, dar poate atinge 25—40 g $^0/_{00}$ şi mai mult.

Trebuie reţinut că proteinuria Bence-Jones a mai fost semnalată şi în cazul unor metastaze osoase ale cancerelor viscerale şi în sarcoame osoase. Acest semn nu trebuie să fie hotărîtor, prin prezenţa sau absenţa lui, în stabilirea diagnosticului.

Fig. 94 — Radiografia leziunilor produse la nivelul oaselor craniului, într-un caz de mielom (după L. Heilmeyer şi Begemann).

Hiperproteinemia se întîlnește de asemenea într-o proporție de peste 50% din cazuri, mai ales spre sfîrșitul evoluției bolii.

Depășește în general 110 g $^0/_{00}$ și poate atinge 130—150 g$^0/_{00}$. Se însoțește de o inversare a raportului serine/globuline, cu ușoară hiposerinemie și marcată hiperglobulinemie.

Fibrinogenul este crescut într-un mare număr de cazuri.

O seamă de reacții serologice de disproteinemie sînt pozitive în cursul mielomului, datorită hiperglobulinemiei. Astfel, reacțiile Takata-Ara și formol-gel, care dovedesc creșterea globulinelor, sînt pozitive de cîte ori cantitatea globulinelor serice trece de 38$^0/_{00}$.

Viteza de sedimentare constant crescută este mărturia aceluiași dezechilibru protidic.

Studiul electroforetic al serului, executat în cursul mielomului, demonstrează că hiperglobulinemia nu este legată de creșterea simultană a tuturor fracțiunilor globulinice ale serului, ci se datorește creșterii izolate a unei fracțiuni globulinice și nu totdeauna aceeași. Două tipuri sînt mai frecvent întîlnite, și anume, β- și γ-mieloamele.

Tulburările metabolismului fosfo-calcic sînt datorite osteolizei obișnuite, care explică creșterea frecventă a calcemiei.

Fosforemia și fosfatazemia sînt normale, ceea ce ușurează diagnosticul diferențial cu alte osteopatii, în special cu boala Recklinghausen.

Examen hematologic. În sînge se găsește o anemie moderată hipocromă, cu ușoară leucocitoză. Uneori se întîlnește o mielocitoză sau eritroblastoză moderată. De asemenea, au fost semnalate plasmocite în proporție de 5—10%. Către sfîrșitul evoluției bolii se poate observa apariția unor stări leucemice.

Studiul citologic al măduvei oaselor permite diagnosticul de mielom și cel de varietate histologică.

Puncția sternală nu oferă informațiile așteptate decît dacă este făcută într-o regiune infiltrată; de aceea trebuie adăugată și puncția directă a unui nodul tumoral reperat prin examen clinic sau radiologic (coasta etc.).

Mielograma este foarte caracteristică. În marea majoritate a cazurilor este vorba de un plasmocitom sau pseudoplasmocitom.

Numărul total al elementelor medulare normale este foarte diminuat; pe frotiuri se observă numeroase plasmocite sau celule care se aseamănă mai mult sau mai puțin cu acestea.

Proporția acestor elemente atinge 30—80% din numărul total, observîndu-se uneori cîmpuri formate eminamente din plasmocite.

Plasmocitele sînt uneori tipice, de dimensiune medie, cu nucleul excentric, avînd cromatina dispusă radiar, ca spițele unei roți, sau sub formă de blocuri, ca la tabla de șah. Absența nucleolilor, culoarea albastră-azurie a protoplasmei fără granulații, existența unui inel clar perinuclear permit cu ușurință identificarea lor (fig. 95).

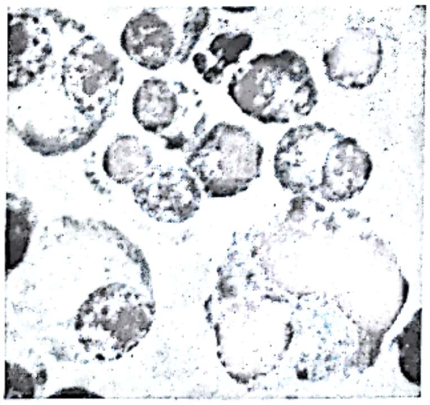


Fig. 95 — Mielom plasmocitar. De remarcat că proliferarea nu se întinde decît la celulele plasmocitare mature. Se observă o celulă monstruoasă trinucleată (după M. Bessis).

Alteori celulele sînt de talie mai mare, 12—25 microni, au protoplasma cu vacuole. Acestea sînt pseudoplasmocitele provenite din trama reticulară.

În sfîrșit, se pot întîlni și alte varietăți histologice: *mielom mielocitar, limfocitar, eritroblastic sau chiar hemohistioblastic.*

Biopsia unei tumori osoase poate confirma datele furnizate de puncția medulară.

Anatomie patologică. Este vorba de proliferări nodulare, uneori difuze, cu creștere infiltrativă distructivă care comprimă, deplasează, disociază și înlocuiesc

țesutul medular vecin, împingînd în afară structurile osoase, care ajung progresiv la atrofie și explică producerea fracturilor spontane.

Aceste tumori sînt moi, difluente, de aspect albicios, avînd de cele mai multe ori puncte sau zone hemoragice; în mod excepțional au o culoare roșcată omogenă.

Compoziția celulară poate fi, după cum am văzut mai sus, mielocitară, eritroblastică sau limfoblastică etc.; caracteristică este însă prezența plasmocitului.

Histogenetic, procesul tumoral derivă din elementele adventițiale perivasculare ale măduvei oaselor, fapt care explică asemănările dintre mielom și granulom în general și deosebirile nete față de leucemie.

Trebuie subliniat faptul că în aceste cazuri este interesat sistemul reticulo-histiocitar, care chiar în caz de deviere neoplazică manifestă potențialitățile sale multiple histogenetice potrivit sediului, cu toate că tabloul clinic și fiziopatologic rămîne unitar.

Forme clinice. Se deosebesc forme clinice după: localizarea, extinderea și disociația electroforetică a globulinelor.

După localizare se deosebesc, în afară de formele osoase, forme cu localizări atipice uneori la nivelul tegumentelor, alteori hepatice, renale, genitale, amigdaliene etc.

După extindere se deosebesc: mieloame (plasmocitoame) solitare, caracterizate printr-o localizare unică la nivelul unui os sau la un organ (amigdale). Aceste plasmocitoame au o evoluție foarte lentă și se însoțesc multă vreme de o stare generală bună. Diagnosticul nu poate fi făcut decît prin puncție *in situ* sau prin biopsie. Mielomatoza difuză, descrisă în 1938 de Weissenbach și Lièvre, trebuie interpretată ca o cripto-leucemie cu plasmocite și reprezintă indiscutabil lanțul intermediar între mielom și leucemia cu plasmocite (forme extreme ale unui același proces hiperplazic, care de altfel pot să se succeadă sau să se asocieze una cu alta).

Disociația electroforetică a globulinelor dă posibilitatea de a se descrie 2 forme principale de plasmocitoame, dintre care fiecare este caracterizată printr-un aspect particular, propriu fiecărei globuline serice interesate.

Astfel, se descriu plasmocitoame cu γ-globuline și plasmocitoame cu β-globuline.

Diagnosticul pozitiv va fi făcut asociind elementele clinice (durere, fracturi spontane) cu examenul urinii (proteinurie Bence-Jones), examenul radiologic și puncția medulară.

Diagnosticul diferențial. În faza inițială, simptomele generale comune și altor suferințe, cu o frecvență mai mare, pretează la confuzii, încît diagnosticul se face cu un simplu lumbago, cu radiculite, reumatism, nevrite, o afecțiune renală, un neoplasm, lues osos sau nervos.

O dată ce examenul radiologic depistează imagini lacunare tipice, coexistînd sau nu cu o osteoporoză întinsă, atunci intră în discuție în mod deosebit:

Metastazele neoplazice, în care este absolut necesar să se depisteze tumoarea primitivă sau să se cerceteze eventualele metastaze pulmonare, care de obicei sînt asociate cu cele osoase. În sînge, fosfatazele acide sînt crescute.

Osteoza paratiroidiană apare mai ales la indivizii tineri, diagnosticul clinic și cel radiologic este foarte dificil, imaginile fiind superpozabile; de aceea ne bazăm pe sindromul umoral, caracterizat prin dezechilibrul fosfo-calcic (creșterea calciului și a fosfatazelor acide, cu scăderea fosforului seric, cu lipsa proteinuriei Bence-Jones și a hiperproteinemiei).

Boala Hand-Christian-Schuller se deosebește prin faptul că prezintă, în afară de lacune osoase, un diabet insipid, exoftalmie etc.

Osteoporoze de diverse origini: tiroidiană, renală, carențială, în care examenul clinic general și puncția osoasă precizează diagnosticul.

Reticulosarcomul medular este o tumoare osoasă solitară și îndeosebi situată la nivelul oaselor lungi.

Boala Besnier-Boeck atinge rar oasele; evoluţia este lungă şi benignă, puncţiile sînt negative, sindromul umoral este absent.

Evoluţie. Durata bolii, în medie între 6 şi 18 luni, este în funcţie şi de precocitatea diagnosticului. Caşexia şi anemia sînt progresive. Durerile, care pot prezenta o remisiune de cîteva luni, se exacerbează în perioada terminală.

Sfîrşitul se produce printr-o infecţie intercurentă pe un teren caşectizat sau printr-o complicaţie proprie bolii, ca: fracturi, azotemie etc. Prognosticul este constant fatal.

Tratament. În afară de tratamentele simptomatice — care se adresează anemiei şi caşexiei şi în care se pot utiliza fierul, extractul de ficat, vitaminoterapia, calciterapia etc. — tratamentul clasic se bazează pe utilizarea *radioterapiei*, fie direct la nivelul tumorii osoase, fie sub formă de teleroentgenterapie.

În urma tratamentului se observă uneori dispariţia durerilor, oprirea evoluţiei, consolidări şi recalcificări osoase în regiunile alterate. Ameliorarea este efemeră şi radiorezistenţa survine aproape de regulă.

Snapper a preconizat întrebuinţarea compuşilor de diamidină şi în particular stilbamidina (4,4′-diamidină-stilben).

Tratamentul comportă cîteva serii de 15 injecţii intravenoase, introducînd 50—250 mg substanţă pe injecţie, la interval de 2 zile.

Stilbamidina permite importante remisiuni şi mai ales atenuarea şi uneori completa dispariţie a durerilor, dar nu vindecă definitiv boala.

Regimul sărac în proteine şi controlul riguros al rinichiului completează acţiunea medicamentului.

Scanned with OKEN Scanner

GLANDELE ENDOCRINE

INTRODUCERE

Endocrinologia clinică este o ramură a endocrinologiei, care se ocupă cu studiul patologiei organelor şi ţesuturilor cu secreţie internă. În dezvoltarea endocrinologiei ca ramură a biologiei şi medicinei, patologia glandelor endocrine a avut un rol fundamental. De fapt, endocrinologia modernă a început în a doua jumătate a secolului trecut, cu primele descrieri ale hipertiroidismului exoftalmic şi ale insuficienţei suprarenale cronice tuberculoase.

În decursul unui secol, endocrinologia clinică a parcurs o lungă evoluţie, marcată printr-o mai completă cunoaştere a semeiologiei şi o mai adîncă şi corespunzătoare cunoaştere a patogeniei, diagnosticului şi tratamentului. Acest progres a fost marcat de remanieri periodice ale diverselor capitole, exemplificate de interpretarea localist-organică, apoi umoral-mecanicistă şi, în epoca noastră, integrativ neuro-hormonală a endocrinopatiilor. De fapt, acest proces a avut o corespondenţă în progresul făcut în fiziologia, chimia şi farmacodinamia hormonilor.

Acest fenomen, cu caracter de generalitate în esenţa lui, creează în perioadele de reconsiderare a materialului serioase dificultăţi în sistematizarea şi interpretarea patologiei endocrine.

În epoca noastră ne găsim într-o asemenea etapă, caracterizată prin trecerea de la endocrinologia localistă şi umoral-mecanicistă, la endocrinologia nervistă, care consideră fenomenul endocrin normal şi patologic controlat de sistemul nervos de-a lungul întregului lanţ funcţional neuro-endocrino-tisular.

Din această cauză apar în unele capitole dificultăţi în sistematizarea sindromelor sau bolilor endocrine, care nu mai poate fi corect făcută numai pe baza localistă morfologică şi nici suficient de susţinută exclusiv pe criteriul hormonal. Acest proces se desfăşoară în epoca noastră şi va duce într-un viitor mai apropiat sau mai depărtat la o resistematizare a patografiei endocrine şi la o reconsiderare a patogeniei.

Probleme de acest fel se pun în patologia hipofizară, corticosuprarenală hiperfuncţională şi gonadică.

Endocrinologia clinică prezentată în acest volum este o sinteză a experienţei internaţionale, tradiţionale romînești şi personale. Cu motivare didactică s-a evitat dezvoltarea aspectelor insuficient clarificate, excesul de factologie şi folosirea materialului de dată recentă, încă neconfirmat.

Scanned with OKEN Scanner

Materialul a fost expus pe baza unei scheme unice, în care s-a folosit compartimentarea clasică a patologiei: definiţie, simptomatologie, diagnostic, etiologie, morfopatologie, patogenie, profilaxie şi tratament.

Această schemă poate constitui de asemenea un ajutor în folosirea textului pentru cititori mai puţin informaţi în endocrinologie. Textul tipărit cu litere mici, facultativ la prima lectură, poate fi folosit după necesitatea unei informări mai complete sau mai specializate.

Scanned with OKEN Scanner

HIPOFIZA

NOȚIUNI DE MORFOLOGIE ȘI FIZIOLOGIE

Anatomie. Hipofiza unui om adult are înfățișarea unui bob de porumb, cu o greutate medie de 0,4—0,6 g. Greutatea glandei crește în timpul sarcinii și la menopauză și scade la bătrînețe.

Hipofiza se compune din: adenohipofiză, care cuprinde partea distală, tuberală și intermediară, și neurohipofiză, care cuprinde lobul neural și tulpina. Tulpina hipofizară se compune la rîndul ei din pedicul, bulb și eminența mediană a tuberului cinereu (buza infundibulară).

Hipofiza este așezată într-un pat osos, asemănător cu o șa turcească, situat în corpul sfenoidului; ea este separată de fața inferioară a creierului printr-un diafragm dural.

Hipofiza este irigată de carotida internă și de comunicantele posterioare prin arterele hipofizare superioare și inferioare. Arterele hipofizare superioare irigă tulpina și adenohipofiza, iar cele inferioare, lobul nervos. Irigația venoasă se face printr-un sistem port și prin circulația de întoarcere obișnuită. Venele hipofizare laterale colectează sîngele din adenohipofiză și împreună cu venele lobului neural se varsă în sinusurile cavernoase. Venele porte se găsesc de o parte și de alta a părții tuberale. Ele fac legătura între sinusoidele adenohipofizei și ale tulpinei. Acest sistem a fost descris prima dată de Popa și Fielding în 1930.

Într-o primă etapă s-a crezut că circulația venoasă se face de la adenohipofiză spre hipotalamus; în realitate, direcția este inversă.

Hipofiza nu are circulație limfatică.

Inervația hipofizei este dată de plexurile simpatice, care însoțesc vasele și își au originea în ganglionul cervical superior. Din aceste fibre amielinice se desfac ramuri, care formează terminații pericelulare.

Neurohipofiza este inervată și de fibre amielinice, care își au originea în nucleii supraoptici, paraventriculari și tuberali, ce ajung în lobul posterior prin fasciculul hipotalamo-hipofizar. Fibrele acestui tract se termină în jurul pituicitelor. Un număr restrîns de fibre nervoase pătrund în *pars intermedia* și în *pars distalis*.

Structura histologică a hipofizei este diferită pentru partea glandulară și pentru cea neurală. Adenohipofiză este formată din cordoane celulare separate de sinusuri. Cordoanele sînt constituite din 3 tipuri de celule: cromofobe, acidofile (eozinofile) și bazofile.

Originea celulelor cromofile a fost mult discutată. Cele mai multe fapte converg spre originea comună a bazofilelor și acidofilelor, prin diferențierea cromofobelor, așa cum o indică corpul Golgi.

Cromofilele și cromofobele sînt inegal distribuite în interiorul adenohipofizei. Bazofilele predomină în zona corticală, iar acidofilele în zona centrală a glandei. Cromofobele predomină în partea tuberală.

Vîrsta, sarcina și o serie de stări patologice influențează distribuția lor cantitativă.

Zona intermediară este alcătuită din celule bazofile, care secretă o substanță coloidă, ce se poate aglomera sub forma unor chisturi.

Neurohipofiza este constituită din pituicite, nevrogli, corpi hialini, celule bazofile emigrate din adenohipofiză, și fibre nervoase din tractul hipotalamo-hipofizar.

Pituicitele şi fibrele nervoase formează o unitate funcţională, aşa cum o arată leziunile degenerative celulare care apar după secţionarea fibrelor, cu pierderea capacităţii ocitocice, presoare şi antidiuretice.

Infiltraţia bazofilă creşte cu vîrsta. Fenomenul este mai accentuat la bărbat.

În lobul neural mai există şi alte formaţiuni, cu o semnificaţie obscură, şi anume: celulele palide, dispuse în cuiburi, formaţiunile tubulare ramificate, derivate din epiteliul bucal şi corpii hialini Herring.

*

Hipofiza derivă din două formaţiuni distincte, ambele de origine ectodermică: punga Rathke şi o invaginaţie a diencefalului, formată din podeaua ventriculului al III-lea.

Hormonii lobului anterior ocupă în sistemul endocrin un loc deosebit prin acţiunea lor stimulatoare, morfologică şi trofică pe care o exercită asupra celorlalte glande endocrine. Numărul efectelor extractelor de adenohipofiză este mai mare decît al hormonilor izolaţi cu certitudine pînă în prezent. Astfel, nu-i demonstrat faptul că ar exista un hormon hipofizar pancreatotrop, paratireotrop, glicogenic, glicostatic etc., deşi unele extracte adenohipofizare exercită o acţiune tropică asupra glandelor şi metabolismelor citate.

Pînă în prezent au fost izolaţi în stare pură următorii hormoni adenohipofizari: gonadotrop foliculostimulant, gonadotrop luteinizant (interstiţial stimulant), luteotrofic (lactogenic, prolactină), corticotrop şi, în stare impură, hormonul somatotrop şi tireotrop.

O serie de cercetări par a susţine existenţa mai multor fracţiuni funcţionale în interiorul hormonilor citaţi, cum ar fi fracţiunea cu acţiune morfologică şi metabolică, existentă în tireotrop şi corticotrop. S-a susţinut şi existenţa, în primul hormon, a unei fracţiuni exoftalmiante.

Izolările recente de hormoni în stare pură infirmă ipoteza unicităţii hormonilor adenohipofizari, pe baza unui substrat protidic comun, la care adăugarea de grupe diverse prostetice ar crea capacităţi funcţionale diferite.

Toţi hormonii hipofizari au o structură protidică. Se pot diferenţia totuşi hormonul corticotrop, lactogenic şi somatotrop, care sînt proteine simple, de hormonul tireotrop, foliculo- şi luteostimulant, care sînt glicoproteine.

Hormonul de creştere (somatotrop) are o greutate moleculară în jurul a 47 000, conţine 15,6% azot, cu 55 amino-acizi, în proporţie de 82%. Este stabil, în soluţii alcaline, pînă la 60°. Hormonul somatotrop stimulează creşterea la animalul întreg, provoacă şi o întreţine la hipofizectomizaţi, reţine azotul, descreşte excreţia urinară de fosfor, creşte fosforul şi fosfataza alcalină în plasmă, descreşte acizii aminaţi liberi din plasmă, creşte cetonemia la animalele nehrănite, creşte retenţia de apă şi proteine, creşte acidul ribonucleic în ficat şi accentuează metabolismul acizilor nucleici în timus, produce la unele animale apariţia de fenomene diabetice: hiperglicemie, glicozurie, inhibiţia insulinei etc. Hormonul somatotrop stimulează condrogeneza şi osteogeneza cartilajului de creştere epifizar, cu stimularea fixării calciului în oase; produce hipertrofie hepatică şi timică.

Aceste modificări au grade de distribuţie şi intensitate diferite, după specia şi normalitatea animalului (întreg sau hipofizectomizat).

Acţiunea caracteristică a hormonului somatotrop este cea de stimulare a creşterii, care apare mai evidentă la animalele hipofizectomizate. Modificările apărute la nivelul cartilajului de creştere au fost folosite ca test de dozare biologică a acestui hormon.

Acţiunea asupra proteinelor este fundamentală pentru dezvoltare. Ea este demonstrată de creşterea anabolismului protidic şi scăderea catabolismului.

Hormonul somatotrop intervine în metabolismul glucidic prin stimularea secreţiei de glucagon şi inhibarea celulelor β, producătoare de insulină, după o fază prealabilă de stimulare, care dispare dacă se continuă administrarea. Acţiunea se traduce prin creşterea glicogenolizei, scăderea consumului de glucoză şi inhibarea hexokinazei în prezenţa glucosteroizilor.

Studiile interrelaţiilor dintre hipofiză şi pancreas au arătat că somatotropina, atît timp cît secreţia de insulină este normală, stimulează creşterea; din moment ce secreţia de insulină scade, prin epuizarea celulelor β, apar fenomene diabetice. În asemenea condiţii, proteinele şi glucidele nu pot fi utilizate plastic şi în consecinţă sînt eliminate.

Hormonul somatotrop reţine sodiul, clorul şi potasiul, creşte filtraţia glomerulară, diureza şi ingestia de apă.

Hormonul de creştere nu are nici o influenţă asupra oaselor de membrană; în schimb, oasele cartilaginoase nu se pot dezvolta fără acţiunea sa trofică. S-a constatat că hormonul de creştere nu influenţează maturaţia scheletului.

Acțiunea somatotropă se interferează cu acțiunea diverșilor hormoni care intervin în acest proces complex; corticoizii, hormonul corticotrop și luteotrofina sînt inhibante; tiroxina, insulina, extractele timice și testosteronul sînt sinergice.

Hormonul tireotrop a fost printre primii izolați, totuși pînă în prezent nu s-a reușit purificarea lui de gonadotropi, de corticotrop și somatotrop. Este o glucoproteină, cu o greutate moleculară de 10 000, cu 12,4% azot și 3,5% glucide.

Administrarea de tireotrop este urmată de o hipertrofie și hiperplazie a tiroidei, stimularea biosintezei hormonului tiroidian, apariția fenomenelor secundare de hiperhormonizare tiroidiană, și de fenomene periferice datorite acțiunii directe a hormonului tireotrop (acțiunea exoftalmiantă și edematiant-infiltrativă a țesuturilor conjunctive, evidențiate în special orbitar și pretibial).

Tireotropul este inactivat de tiroidă. Cantitatea de tireotrop crește după tiroidectomie, fapt explicabil prin defrenarea hipofizei și prin absența inactivării.

Este necesar să amintim că hormonul tireotrop este inactivat nu numai de tiroidă, dar și de alte organe, ca timusul și ganglionii limfatici.

Este probabil că și alte organe intervin în acest proces, în special ficatul și rinichiul. S-a constatat că tireotropul marcat cu I^{131} se concentrează îndeosebi în tiroidă, ficat, rinichi și gonade.

S-a arătat de asemenea că iodul exogen blochează pătrunderea tireotropului în tiroidă.

Caracterul fiziologic al acțiunilor desfășurate de hormonul tireotrop este demonstrat de atrofia tiroidei și apariția fenomenelor de insuficiență tiroidiană la animalele hipofizectomizate și prin corectarea acestora cu implante de adenohipofiză sau prin administrarea de tireotrop. Clinica tireopatiilor aduce și ea dovezi în acest sens.

În aceeași ordine de idei trebuie să amintim că secreția de tireotrop scade după administrarea de tireotrop exogen, după castrare, după estrogeni în cantitate mare, după tiroxină și glucocorticoizi; crește după tiroidectomie, după administrarea de antitiroidiene de sinteză și de adrenalină.

Secreția de tireotrop este sub dependența sistemului hipotalamo-hipofizar și a nivelului tiroxinic periferic. Scăderea cantității de hormon tiroidian la periferie (sînge și țesuturi) constituie un stimul pentru secreția de tireotrop în hipofiză. Este posibil ca în stația tisulară să revină un rol însemnat gradului de concentrare tiroxinică în eminența mediană a tuberului. Tiroxina este capabilă să blocheze efectul tireostimulant, lipidolitic și exoftalmic al hormonului tireotrop.

Cercetările recente au arătat prin metoda reflexelor condiționate că în formarea și excreția hormonului tireotrop intervine și scoarța cerebrală (Skobelskaia).

În ceea ce privește stația hipotalamo-hipofizară sînt aduse noi fapte, care arată că secreția tireotropă nu este controlată direct de hipotalamus, ci mediată chimic.

Hormonul corticotrop intervine în dezvoltarea, troficitatea și hormonocrinia corticosuprarenalei. Este un proteohormon, cu greutatea moleculară de 20 000, este stabil chiar la 100°, la un pH 7,5.

Hormonul corticotrop stimulează corticala suprarenală, îndeosebi zonele fasciculată și reticulată, mult mai puțin cea glomerulară; sub acțiunea corticotropului se produc modificări caracteristice ale colesterolului și acidului ascorbic în corticală. La 3 ore după o singură injecție, colesterolul scade la minimum, cu o revenire după 24 de ore; acidul ascorbic scade după 1 oră cu 60%. Administrarea prelungită de corticotrop crește cantitatea de colesterol. Administrarea continuă, în cantități mari, a corticotropului la șobolan, este urmată de hipertrofia corticalei, cu apariția de necroze și hemoragii.

Pe lîngă aceste modificări morfologice, hormonul corticotrop produce o stimulare a biosintezei de glucocorticoizi, așa cum o arată creșterea producerii de 17-hidroxisteroizi. Acest răspuns este excesiv în hipercorticism, redus pînă la absență în suprarenalopatiile primare și înlocuit cu o creștere a androgenilor în sindromul suprareno-genital.

Hormonul corticotrop crește steroidogeneza și *in vitro*.

Activitatea nervoasă superioară este modificată de corticotrop în raport cu doza, timpul de administrare și tipul de sistem nervos. În doze mici, 1 u. la 2—10 kilograme de greutate corporală mărește excitabilitatea sistemului nervos central, iar în doze mai mari produce o inhibiție supraliminară.

Prin descărcarea de corticosteroizi, hormonul corticotrop produce o serie de modificări în metabolismul protidic, glucidic, lipidic și electrolitic, care sînt descrise la capitolul hormonilor corticosteroizi. Nu se cunosc bine acțiunile proprii ale corticotropului în afara celor exercitate prin intermediul corticosuprarenalei. După administrarea de corticotrop s-a observat, la animalele suprarenalectomizate, o scădere a volumului timusului și o stimulare a melanogenezei.

Hormonul corticotrop exogen dispare repede din circulație. După administrarea intravenoasă, activitatea sa se reduce într-un minut la jumătate.

Scanned with OKEN Scanner

Reglarea secreţiei hormonului corticotrop de către adenohipofiză se face printr-un mecanism neuro-hormonal, reprezentat de hipotalamus şi de nivelul plasmatic şi tisular al 17-hidroxisteroizilor.

Un număr de fapte experimentale pledează pentru un mediator chimic al impulsului nervos hipotalamic către hipofiză, care ar putea fi transportat prin vasele portale sau prin venele obişnuite.

Implantele de adenohipofiză în camera anterioară a ochiului, în lobul temporal şi în vecinătatea hipotalamusului, au adus date interesante în această problemă.

Stimularea secreţiei de corticotrop este făcută în primul rînd de agenţii producători de *stress**, apoi de adrenalină, estrogeni, insulină, posthipofiză şi tiroxină, iar inhibarea ei în primul rînd de hidrocortizon, apoi de cortizon, corticosteron, 11-dehidrocortizon, 11-dezoxicorticosteron şi de alţi corticoizi.

Blocarea sau stimularea secreţiei de corticotrop este evidenţiată de creşterea sau scăderea cantităţii în adenohipofiză, precum şi de atrofia sau hipertrofia corticosuprarenalei.

Hormonii gonadotropi hipofizari sînt reprezentaţi de 3 fracţiuni: hormonul foliculostimulant, luteinizant şi luteotrofic (lactogenic).

Hormonul foliculostimulant este o glicoproteină cu o greutate moleculară de 67 000. Conţine 5,8% hexoză; este termostabil şi poate fi inactivat de tripsină şi amilază.

Hormonul luteinizant este tot o glicoproteină, cu o greutate moleculară de 40 000, dacă este extras din hipofiză de oaie, şi de 100 000 cel din hipofiza de porc; este termostabil.

Prolactina (hormonul lactogenic) este o proteină cu o greutate moleculară de 30 000; este termostabilă, rezistentă la 100° pentru scurt timp, într-o soluţie cu un pH acid.

Cele 3 gonadotropine produc modificări morfologice şi funcţionale caracteristice în ovar şi testicul.

Hormonul foliculostimulant stimulează — aşa cum arată şi numele — dezvoltarea foliculului, intervine în maturaţie şi ovulaţie, şi în formarea corpului galben. Aceste acţiuni pregătesc pe acelea ale luteostimulinei şi prolactinei. Foliculostimulina nu intervine singură în secreţia de estrogeni.

La masculi, acest hormon stimulează spermatogeneza, face să apară cavităţile spermatice în tubii infantili şi, în general, maturează testiculul.

Hormonul luteinizant provoacă formarea corpului galben în foliculii maturizaţi de foliculostimulină. Ovarul infantil nu este sensibil la acţiunea sa. Hormonul luteinizant stimulează de asemenea secreţia de estrogeni şi de progesteron, dar nu este capabil să întreţină în funcţie corpul galben format.

Efectul luteinizant are un optimum de producere în funcţie de momentul maturaţiei foliculare şi de cantitatea de foliculostimulină.

Acest hormon stimulează de asemenea dezvoltarea celulelor interstiţiale în ovar şi testiculi. În ultimul caz, el face să apară în circulaţie hormonii androgeni.

Hormonul lactogenic sau prolactina întreţine troficitatea şi capacitatea funcţională a corpului galben.

Este de la sine înţeles că hormonul lactogenic nu este activ decît după modificările produse de fracţiunile foliculostimulante şi luteinizante. Prolactina stimulează secreţia de estrogeni şi funcţia lactogenă a glandei mamare. În efectul mamotrop intervin în acelaşi timp estrogenii şi progesteronul.

În secreţia laptelui intervine în primul rînd prolactina, în corelaţie cu corticosuprarenala şi posthipofiza (prin hormonul ocitocic).

Hormonul lactogenic produce atrofia testicului, inhibiţia spermatogenezei şi a secreţiei de androgeni.

Hormonii gonadotropi se găsesc în cantităţi variabile în adenohipofiză, în legătură cu vîrsta şi cu diversele stări fiziologice sau patologice.

Secreţia de hormoni gonadotropi este condiţionată de cantităţile de progesteron şi estrogen existente în organism, care probabil intervin în reactivitatea centrilor sexuali hipotalamici.

Intervenţia mediatorilor colinergici şi adrenergici este dovedită de blocarea descărcării de gonadotropi prin atropină şi simpaticolitice la iepure, unde fenomenul se produce reflex în perioada imediat următoare coitului.

În acest mecanism neuro-hormonal de secreţie a hormonilor gonadotropi intervin particularităţi pentru fiecare din hormonii citaţi. Pe lîngă factorii de mai sus trebuie să arătăm că secţionarea tulpinei hipofizare interceptează secreţia de luteostimulină şi împiedică ovulaţia; nu influenţează

* De la cuvîntul englezesc *stress*, care înseamnă violenţă şi tensiune. În medicina contemporană defineşte o stare complexă ce apare în organism sub acţiunea defavorabilă a factorilor de mediu ce vatămă structura, funcţiile şi homeostazia.

pe aceea de prolactină, care este produsă şi de o adenohipofiză implantată în afara regiunii hipotalamice (de exemplu în capsula renală).

În tonusul şi ritmul funcţional al mecanismului reglator hipotalamo-hipofizar intervin un număr de hormoni. Astfel, metaboliţii estradiolului stimulează secreţia de luteostimulină şi de prolactină, în timp ce progesteronul produce un efect contrar.

Foliculostimulina şi prolactina sînt inhibate de estrogeni şi testosteron, în doze adecvate pentru fiecare hormon în parte şi în dependenţă de specie, vîrstă şi sex. Astfel la mascul este necesară o cantitate de cinci ori mai mare de estrogeni şi de testosteron pentru a obţine efectul inhibitor.

S-a constatat de asemenea că estrogenii şi androgenii produc şi blocarea secreţiei de luteostimulină dacă sînt administraţi timp îndelungat.

După castrare, la meno- şi andropauză, cît şi după ele, creşte foliculostimulina şi în mai mică măsură luteostimulina în hipofiză, sînge şi urină.

Hormonii gonadotropi injectaţi la animalul întreg inhibă secreţia gonadotropilor endogeni, dar sînt fără efect la animalele castrate. Prin cercetări histologice am constatat de asemenea că citologia hipofizei nu este modificată, la animalele castrate, după administrarea de hormon gonadotrop corionic (Parhon şi Milcu, 1935).

O serie de alţi factori intervin în mecanismul principal reglator al secreţiei gonadotropilor: integritatea sau absenţa suprarenalelor, a tiroidei, prezenţa vitaminelor B şi E. O serie de cercetări experimentale arată că hormonii corticosteroizi sînt necesari pentru secreţia hipofizară a gonadotropilor şi acţiunea lor stimulantă pe ovar.

Tiroidectomia la şobaloni reduce secreţia de gonadotropi, iar administrarea de tiroidă o stimulează.

Caracterul fiziologic al acţiunilor desfăşurate de gonadotropi este dat de înlănţuirea lor succesivă, de apariţia lor în hipofiză şi circulaţie în anumite momente precise ale ciclului ovarian, de patologia care decurge din perturbarea ritmului şi a cantităţilor secretate. S-a acumulat un considerabil fond experimental, care demonstrează relaţia dintre gonadotropi şi substratul lor citologic şi intervenţia diverşilor factori în mecanismul lor secretor.

Hormonul corionic (prolanul) este probabil tot o glucoproteină, cu o greutate moleculară între 60 000 şi 80 000. A fost descoperit în urina de femeie gravidă, în 1927, de Ascheim şi Zondek. Are o acţiune predominantă luteinizantă (prolanul B) şi mult mai slabă de tip foliculostimulant (prolanul A); la mascul produce hipertrofia şi hiperplazia ţesutului interstiţial din testicul şi stimulează secreţia de androgeni.

Gonadotropii corionici apar în urina femeii gravide din prima săptămînă a sarcinii şi ating nivelul maxim în a 40-a — a 50-a zi, apoi încep să scadă şi dispar la 72—96 de ore după naştere.

Prezenţa gonadotropilor corionici în urina femeii însărcinate a permis elaborarea testelor biologice de sarcină, dintre care cele mai cunoscute sînt testul Ascheim-Zondek la şoarecele infantil, Friedman-Brouha la iepuroaică şi Galli-Mainini la broscoi.

O altă sursă de gonadotropi nehipofizari o constituie corioepitelioamele, teratoamele şi seminoamele.

Corioepiteliomul este caracterizat printr-o eliminare considerabilă de gonadotropi de tip gravid — pînă la 10 000—150 000 u. şoarece la litrul de urină. În seminom se elimină în cantitate mult mai mică şi numai foliculostimulină, pînă la cel mult 1 000 u., iar în teratomul testicular pînă la 10 000 u. şoarece la litrul de urină.

În general, gonadotropii corionici au o acţiune predominant luteinizantă şi mult mai slabă foliculostimulantă. În absenţa hipofizei nu produc maturaţie foliculară cu secreţie de estrogeni şi formare de corpi galbeni.

Situaţia se schimbă la animalul întreg, care are foliculostimulină hipofizară; aici gonadotropii corionici produc maturaţia, ovulaţia şi formarea de corp galben.

Gonadotropii corionici sînt rapid inactivaţi de ficat, rinichi, muşchi, ovar şi testicul. În acest proces, celulele reticulo-endoteliale au rolul principal. Eliminarea urinară a gonadotropilor corionici nu depăşeşte 10% din cantitatea administrată, factor de care trebuie să ţinem seama la efectuarea dozajelor hormonale în clinică.

Hormonul expanso-melanofor (intermedina) este secretat de lobul intermediar. A fost pus în evidenţă prima dată la batracieni, a căror piele se decolorează după hipofizectomie şi se întunecă după administrare de extracte hipofizare care conţin acest hormon.

Structura şi proprietăţile chimice ale acestui hormon sînt încă în studiu. A fost pus în evidenţă în sînge şi urină cu ajutorul testului de colorare a pielii de broască.

Intermedina creşte în boala Addison, în sarcină, în inaniţie şi în bolile cronice caşectizante; scade în insuficienţa hipofizară.

Scanned with OKEN Scanner

Hormonii lobului posterior, cunoscuţi pînă astăzi, sînt *vasopresina*, *ocitocina* şi *antidiuretina*, dar acţiunile lor farmacologice şi fiziologice depăşesc ca număr modificările tensionale şi miokinetice uterine şi modificările diurezei. Astfel, vasopresina are o puternică capacitate antidiuretică, iar ocitocina stimulează musculatura netedă a canalelor galactofore.

În perioada 1949—1953 s-a reuşit izolarea sub formă cristalină a primilor 2 hormoni de către Vigneaud şi colaboratorii săi. Vasopresina şi ocitocina sînt polipeptide ciclice, cu o greutate moleculară de aproximativ 1 000. Ambii hormoni au în comun 6 aminoacizi.

În 1953, acelaşi autor a reuşit sinteza ocitocinei. Este prima sinteză a unui hormon protidic. După ultimele informaţii, cercetările referitoare la sinteza vasopresinei sînt în faza finală.

Marile progrese făcute în chimia acestor hormoni au permis obţinerea lor la un grad de mare potenţă. S-a reuşit prepararea unei vasopresine, care conţine 600 u. presoare pe 1 mg şi a unei ocitocine cu 500—700 u. Ambele fracţiuni au totuşi slabe acţiuni, respectiv ocitocice, vasopresoare şi ejectoare de lapte. *Vasopresina* conţine la fiecare 100 u. presoare 5 u. ocitocice şi 20% capacitate ejectoare de lapte, în comparaţie cu ocitocina, care are o potenţă egală miokinetică uterină şi mamară, cu o minimă acţiune vasopresoare şi antidiuretică.

Efectul vasopresor sau antidiuretic necesită substanţa la un dozaj foarte diferit. Sînt necesare cantităţi de cîteva mii de ori mai mari de hormon ca să apară hipertensiunea, în raport cu doza antidiuretică. Este discutabil dacă acţiunea presoare nu este din punct de vedere fiziologic accesorie în raport cu funcţia antidiuretică de înaltă specificitate.

Extractele totale de lob posterior, conţinătoare de vasopresină, exercită 2 acţiuni principale: una pe rinichi, cealaltă pe aparatul cardio-vascular.

1) Acţiunea antidiuretică este cea mai caracteristică şi apare la doze foarte mici. Ea este datorită unei acţiuni directe pe ansa Henle şi pe capătul proximal al tubilor contorţi. Acţiunea directă este demonstrată de conservarea ei după denervarea rinichiului.

2) Acţiunea hipertensivă a extractului posthipofizar se datoreşte unei vasoconstricţii, exercitată pe arteriole şi îndeosebi pe capilare. Ea nu este anulată de substanţele simpaticolitice şi nici prevenită prin denervare.

Pe inima izolată şi *in vivo*, extractul posthipofizar produce o vasoconstricţie coronariană, urmată de modificări metabolice şi funcţionale: tahicardie iniţială, urmată de bradicardie, scăderea conductibilităţii atrio-ventriculare pînă la blocare, scăderea volumului cardiac şi a consumului de oxigen.

Efectele cardio-vasculare ale vasopresinei variază după capacitatea funcţională a mecanismelor de reglare cardio-vasculară. Integritatea acestora reduce pînă la anulare acţiunea presoare.

3) Vasopresina stimulează motilitatea şi mai puţin tonusul intestinului, dar numai în doze mari. Intestinul subţire este mai sensibil decît intestinul gros.

4) Vasopresina este activă numai parenteral şi prin absorbţie nazală (se administrează pulberea de posthipofiză care o conţine). Hormonul încorporat în soluţii apoase este absorbit rapid şi îşi pierde activitatea în jurul a 4 ore. Administrat într-un excipient cu resorbţie lentă, eficacitatea durează 24 de ore şi mai mult.

Hormonul este inactivat de ficat şi rinichi. Dacă se administrează în cantităţi mai mari, apare şi în urină. În timpul sarcinii este inactivat de placentă.

Secreţia şi excreţia *antidiuretinei* este influenţată de numeroşi factori, dintre care cel mai important îl constituie gradul de hidratare al organismului.

Deshidratarea creşte cantitatea de hormon antidiuretic, care în asemenea condiţii este decelabil în urină; invers, hidratarea excesivă scade secreţia şi excreţia de hormon. La animalele fără hipofiză, cu secţiunea tulpinii hipofizare sau cu denervarea hipofizei, excreţia încetează, ca şi eliminarea urinară.

În mecanismul de reglare intervin osmoceptorii, sensibili la modificările echilibrului electrolitic, din care cel puţin o parte s-ar găsi în nucleii paraventriculari şi supraoptici.

Este neclarificată intervenţia receptorilor de volum situaţi în creier. Sub controlul acestora, creşterea sau scăderea volumului de lichide ar produce o inhibiţie sau o stimulare a secreţiei de hormon antidiuretic.

*

Chemoceptorii uterini stimulaţi cu acetilcolină, adrenalină sau clorură de potasiu, fac să crească ocitocina (Karaev şi Safarov, 1954).

Dintre mediatorii chimici, acetilcolina pare a interveni în transmiterea nervoasă la nivelul lobului posterior. Stările de *stress* stimulează excreţia hormonului antidiuretic, aşa cum o arată scăderea diurezei în asemenea cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

Histamina produce o creştere în conţinutul de ocitocină al neurohipofizei izolate, fără a inhiba acţiunea stimulatoare a acetilcolinei.

Ocitocina a fost izolată din lobul posterior şi sintetizată în 1953 de Vigneaud. Particularităţile de structură au fost expuse în capitolul despre hormonul antidiuretic. Principalele acţiuni se desfăşoară pe uter şi glanda mamară. Ocitocina stimulează contracţiile muşchiului uterin. Această acţiune este influenţată de hormonii estrogeni şi de progesteron, ca şi de reactivitatea uterului gravid sau aflat într-o anumită perioadă a ciclului ovarian.

În faza foliculinică a ciclului, ocitocina produce o creştere moderată a tonusului şi amplitudinii mişcărilor muşchiului uterin; în faza luteinică a ciclului cresc intens tonusul, amplitudinea şi frecvenţa contracţiilor, fenomene care se accentuează o dată cu apariţia menstrelor.

Reactivitatea uterului la ocitocină este minimă la începutul sarcinii, creşte progresiv şi ajunge la maximum la sfîrşitul ei şi imediat după naştere. S-a constatat că reactivitatea uterului la ocitocină în timpul graviditătii este inversă cu aceea la vasopresină.

Uterul diverselor specii este inegal reactiv la vasopresină şi ocitocină. Uterul de cobai şi de şobolan este mai sensibil la ultimul hormon decît la primul.

Ocitocina exercită o acţiune stimulatoare asupra ţesutului mio-epitelial al glandei mamare. Datorită acestei acţiuni se produce o eliminare de lapte din canalele galactofore, efectul obţinîndu-se cu cantităţi foarte reduse de hormon.

Ocitocina pură are şi o acţiune hipotensivă de scurtă durată, care poate atinge 30—50 mm Hg după o injecţie i.v. de 3 u. ocitocină, însoţită de o creştere a fluxului coronarian. Fenomenul este în corelaţie cu raportul existent între presiunea uterină şi presiunea arterială maternă, şi contribuie la reglarea presiuni arteriale în placentă.

Reglarea secreţiei de ocitocină este în legătură cu ansamblul fenomenelor şi mecanismelor fiziologice care intervin în menţinerea sarcinii şi în naştere. Ocitocina intervine în fiziologia naşterii prin acţiunea ei pe uter şi în alăptare, prin acţiunea ejectoare a laptelui.

Uterul devine din ce în ce mai sensibil în ultima lună a sarcinii la acţiunea stimulatoare a ocitocinei. Acest fenomen permite provocarea naşterii la un moment voit, printr-un tratament hormonal adecvat. Naşterea a putut fi provocată în unele cazuri cu o doză extrem de mică, de 0,000 05 mg de ocitocină.

În secreţia şi excreţia de ocitocină intervine şi incitaţia suptului, pornită de la mamelon. În timpul alăptării s-a constatat o scădere a conţinutului de ocitocină în hipofiza posterioară.

Este interesant de constatat că scăderea conţinutului lobului posterior în ocitocină în timpul naşterii şi alăptării nu afectează cantitatea de hormon antidiuretic.

Ocitocina (ca şi hormonul antidiuretic) este distrusă de fermenţii digestivi; administrată parenteral este inactivată cu repeziciune printr-un mecanism necunoscut.

Încercările de administrare pe cale nazală, făcute în ţara noastră de Nissim în 1938, au dat rezultate pozitive. Prin administrare în perfuzie lentă se poate obţine un efect mai prelungit.

MIJLOACE DE DIAGNOSTIC ÎN PATOLOGIA HIPOFIZARĂ

Semnele subiective şi obiective ale afecţiunilor hipofizare vor fi descrise în capitolele respective; ele sînt obţinute după metodologia cunoscută a examenului clinic.

Prin examenele de laborator se pot obţine cele mai valoroase indicaţii despre modificările cantitative ale hormonilor hipofizari, despre capacitatea funcţională a glandei şi despre modificările ei morfologice.

Informaţii despre volumul hipofizei şi aspectele evolutive morfologice ale unui proces hipoplazic sau hiperplazic se obţin în şaua turcească sau în vecinătatea ei, prin examenul radiografic.

Radiografia selară se face cel mai frecvent de profil, obţinîndu-se în majoritatea cazurilor date interesante. Cu ajutorul examenului radiologic se pune în evidenţă o şa turcească mică sau mărită, de contur normal sau modificat, şi se observă integritatea anatomică a regiunilor paraselare. Aceste modificări sînt corelate cu modificările de volum şi de structură ale hipofizei; este însă necesară o interpretare competentă în contextul clinic.

Examenul cîmpului vizual şi cel al fundului de ochi dau informaţii preţioase pentru precizarea topografiei şi dinamicii unui proces tumoral intra- sau paraselar.

Examenul antropometric al dimensiunilor corpului, al proporţiilor şi al unor indici regionali poate da indicaţii utile în precizarea diagnosticului în sindromele hipofizare de creştere. Diverse modele de morfograme au fost propuse în ultimii ani, dintre care cel mai răspîndit este cel propus de Decourt. O morfogramă asemănătoare a fost elaborată la Institutul de endocrinologie.

Examenul morfologic al sîngelui, biochimia şi examenul urinii pot da de asemenea indicaţii despre patologia corelată, nervoasă şi viscerală a sindromelor hipofizare.

Dozările hormonale şi probele funcţionale aplicate pentru explorarea unuia sau altuia din hormonii hipofizari ocupă primul loc în semeiologia de laborator a bolilor hipofizei. Hormonii hipofizari se găsesc în sînge şi sînt eliminaţi în urină, cu excepţia hormonilor gonadotropi, în cantităţi foarte mici. Metodele de extracţie sînt complicate, iar testarea este expusă la erori. Metodele potrivite pentru dozarea hormonilor hipofizari în controlul medicamentelor nu sînt aplicabile în egală măsură şi în clinică.

În general, tehnicile propuse au 2 timpi: extracţia şi măsurarea prin teste sau determinări fizice. Vom expune după această schemă metodele de dozare a hormonilor hipofizari utilizabile în clinică.

Hormonul somatotrop nu poate fi dozat în umori. Testarea se face numaî pentru hormonul obţinut prin extracţia din adenohipofiză; ea se bazează pe capacitatea hormonului de a provoca reluarea creşterii şobolanilor hipofizectomizaţi sau corectarea fenomenelor hipoplazice ale cartilajului de creştere epifizar proximal al tibiei la şobolanul hipofizectomizat (Evans). Ultimul test este de 3 ori mai sensibil decît testul de stimulare a creşterii.

Hormonul tireotrop nu poate fi dozat cu certitudine în sînge sau în urină, deşi au fost descrise pînă în prezent numeroase metode. Se găseşte în cantităţi foarte mici în aceste umori; el se poate pierde cu uşurinţă în decursul manoperelor de extracţie şi purificare. Diversele tehnici de extracţie se bazează pe precipitarea cu alcool 90° sau cu acetonă.

Primele tehnici de testare au fost bazate pe modificările de structură produse în tiroida cobaiului, apoi a puilor de găină de 1—3 zile.

Ca metodă morfologică s-a utilizat criteriul vacuolizării coloidului, creşterea înălţimii celulare, apariţia picăturilor de coloid intracelular (aceasta este cea mai rapidă modificare) şi dublarea de volum a tiroidei.

Am elaborat o tehnică de dozare a tireotropului la şobolanul imatur, bazată pe criteriul înălţimii celulare (Milcu, 1941).

Recent a fost propus testul fosfocaptării (P^{32}) în tiroidă, după administrarea de tireotrop, bazat pe faptul că creşterea fosforului în glandă este proporţională cu hiperplazia celulară. Se utilizează şobolani hipofizectomizaţi sau de preferinţă pui de găină. Se pare că este cea mai sensibilă metodă; apar modificări ale fosfocaptării chiar la 0,02 u. Junkmann-Schoeller de tireotropină.

Un număr de autori au folosit radioiodul I^{131}. Sensibilitatea s-a dovedit foarte apropiată de a fosforului. Acest test nu este încă pus la punct.

În clinică a fost găsită o creştere a tireotropului la acromegali şi la mixedematoşi prin leziune primară în tiroidă. În hipertiroidism şi în boala Basedow datele nu sînt concludente.

Pentru dozarea corticotropului au fost propuse numeroase tehnici, bazate pe farmacologia acestui hormon. Dificultăţile nu constau în posibilitatea de testare, ci în cantităţile extractive de hormon. În sînge, corticotropul se găseşte în cantităţi foarte mici; timpul de înjumătăţire la şobolanul suprarenalectomizat este de aproximativ 1 min.

Ca metodă de extracţie s-a propus extragerea, fie din sîngele total, fie din plasmă, cu folosirea tehnicii lui Astwood, cu oxiceluloză, sau a lui Lyons cu acetonă acidă.

Testul cel mai bun pentru dozarea corticotropului sanguin este al depleţiunii acidului ascorbic în corticosuprarenală, propus de Sayers în 1943. Se folosesc şobolani masculi, de 150—300 g, hipofizectomizaţi, cărora li se administrează corticotrop intravenos, şi după 1 oră se dozează acidul ascorbic din suprarenala dreaptă, în comparaţie cu dozarea aceleiaşi substanţe în suprarenala stîngă, extirpată înainte de testare.

Cu această tehnică se pot doza pînă la 0,25 miliunităţi de corticotrop, cu echivalent ponderal de 0,001 γ din preparatul standard Astwood.

S-au propus şi alte tehnici. Dintre acestea, apropiate ca precizie de tehnica Sayers, sînt: *a)* procedeul depleţiunii acidului ascorbic, cu folosirea de şobolani întregi, la care s-a blocat corticotropul endogen prin administrarea de dezoxicorticosteron; *b)* măsurarea *in vivo* sau *in vitro* a cantităţii de 17-hidroxicorticoizi secretaţi de corticosuprarenală şi, mai puţin precisă, *c)* tehnica eozinopeniei la şobolanul intact sau hipofizectomizat.

Cu aceste diferite metode, cantităţile decelabile de corticotrop în sînge la omul normal ar fi cuprinse între 0,5 şi 20 miliunităţi la 100 ml de plasmă (1 miliunitate = 0,001 mg de corticotrop, după standardul internaţional).

O serie de autori au contestat existenţa unei cantităţi mai mari de 0,5 miliunităţi sau imposibilitatea de detectare la omul normal. În schimb la addisonieni, la o bună parte din bolnavii cu sindromul suprareno-genital, la indivizi stressaţi şi la unii acromegali sau purtători de feocromocitoame

s-au găsit cantităţi crescute de corticotrop în sînge. Rareori a fost găsit corticotropul în sînge în boala Cushing.

Prin aplicarea tehnicii Munson (1954) s-au putut determina în urina adulţilor între 20 şi 40 de ani, la masculi, 0,1—3,1 u., iar la femei 1,0—8,2 u. de corticotrop.

Hormonii gonadotropi sînt testaţi cu numeroase tehnici, bazate, ca şi în cazul hormonilor precedenţi, pe acţiunile lor caracteristice fiziologice sau farmacologice.

În rezumat, acestea pot fi grupate în tehnici care utilizează modificările de volum sau structură ale ovarului, testiculului, uterului, vaginului şi tractului genital masculin. Cu aceste teste pot fi explorate cantitativ şi calitativ foliculostimulina (FS) şi luteostimulina (LS). Astfel, modificările de volum ale ovarului şi creşterea foliculilor ovarieni sînt indicatori excelenţi pentru foliculostimulină, în timp ce modificările de volum şi structură ale tractului genital masculin, ca şi apariţia corpilor galbeni în ovar, sînt foarte potrivite pentru dozarea luteostimulinei. Animalele-test pentru gonadotropi sînt şoarecele şi şobolanul imatur, şobolanul hipofizectomizat, puiul de găină de 1—3 zile, iepuroaica puberă şi broscoiul.

Dozarea obişnuită se face în urină şi rareori în sînge. La femeia negravidă, ca şi la bărbatul matur, foliculostimulina se elimină în cantităţi foarte mici. Sîntem obligaţi s-o extragem şi s-o concentrăm într-un volum redus de excipient. Colectarea urinii se face în 24 de ore, în raport cu ciclul menstrual, la indivizii afebrili şi nesupuşi chimioterapiei sau hormonoterapiei.

Extracţia cea mai veche propusă a fost cu alcool de 90°, apoi cu acetonă sau cu o combinaţie de alcool-acetonă; ulterior au fost propuse diverse alte precipitante ale proteinelor. Alte metode mai sînt: adsorbţia pe diverse substanţe, cum sînt caolinul, acidul benzoic, hidroxidul de alaun, sau ultrafiltrarea printr-o membrană de colodiu sub presiune.

Tehnicile bazate pe adsorbţie sînt cele mai expeditive şi mai puţin costisitoare.

Testarea foliculostimulinei se face după preferinţă, alegînd indicatorii mai înainte expuşi. Noi am folosit studiul histologic al ovarului; alţi autori preferă, ca un test foarte sensibil, greutatea uterului la şobolanca imatură sau la şoricioaică.

S-au făcut şi încercări de dozare electroforetică sau chimică; aceste metode sînt insuficient elaborate şi experimentate.

Eliminările urinare de gonadotrop foliculostimulant au o diagramă variabilă de-a lungul vieţii. Pînă la pubertate se elimină cel mult 1 u. ş. (unitate şobolan) în 24 de ore. La femeie creşte continuu de la pubertate, ajungînd la maturitate la 15 u.ş. iar între 20 şi 45 de ani, eliminarea se stabilizează în jurul a 10 u.ş. Între 40 şi 60 de ani creşte din nou, atingînd un nou maxim de 50—60 u.ş. zilnic; după 60 de ani scade continuu, apropiindu-se de nivelul prepuberal, care este atins cu mari variaţii individuale.

La mascul, după unii autori, nu s-ar elimina prin urină pînă la 8 ani. În ceea ce ne priveşte, credem că această afirmaţie este prea categorică. La pubertate ajunge la 5—6 u.ş. zilnic şi se menţine între 5 şi 10 u.ş. pînă spre 50—60 de ani, cînd începe din nou să crească.

În general, diagrama eliminărilor după 60 de ani, la ambele sexe, este insuficient cunoscută, iar în restul perioadelor există considerabile variaţii, de 2 pînă la 10 ori, a cantităţilor citate; probabil că intervin în acest fenomen şi particularităţi regionale.

Foliculostimulina este scăzută în insuficienţa hipofizară de tip Simmonds sau Sheehan, în leziunile distructive ale centrilor hipotalamici, care comandă secreţia hipofizară, şi în stările de inhibiţie funcţională a hipofizei cu estrogeni şi androgeni sau cu neuroplegice.

Eliminarea urinară este crescută în leziunile distructive gonadice (castraţie, leziuni inflamatoare), în hipertonia sistemului neuro-hipofizar, ca şi în pubertatea precoce centrală şi în hiperplazia acromegalică şi bazofilă. Am avut ocazia să constatăm într-un număr de cazuri că creşterea foliculostimulinei a fost unul din semnele incipiente ale acromegaliei.

Luteostimulina se elimină în cantităţi minime la indivizii normali. Extracte urinare conţinînd luteostimulină, injectate la şoarecele sau şobolanul imatur intraperitoneal, produc la femelă o hiperemie ovariană, iar la mascul creşterea fosfatazei în prostată şi hipertrofia lobului său central. Aceste modificări pot servi ca indicaţii în testarea luteostimulinei.

Luteostimulina se elimină la femeie în urină, în permanenţă, cu o accentuare în perioad a ovulaţiei. Administrarea de estrogeni creşte eliminarea de luteostimulină, iar cea de androgeni o scade. Femeile excretă mai mult decît bărbaţii, eliminare apreciată prin apariţia hiperemiei ovariene.

Apariţia gonadotropilor corionici la femeia gravidă, chiar din prima săptămînă a sarcinii, stă la baza testelor biologice de diagnostic.

Testul Ascheim-Zondek este bazat pe apariţia corpilor galbeni în ovarul şobolancei sau al şoricioaicei imature după administrare de urină proaspătă de 2 ori pe zi, timp de 3 zile, cu citirea modificărilor ovariene după 24 de ore de la ultima injecţie. Testul are o siguranţă de 98,5%.

Scanned with OKEN Scanner

În 1947, Zondek şi Sulman au propus testul hiperemiei ca fiind preferabil testului Ascheim-Zondek şi Friedman. În testul Friedman se foloseşte iepuroaica puberă, căreia i se injectează intravenos urină de femeie gravidă şi după 24—48 de ore se cercetează apariţia de corpi galbeni.

Testul pe broască este de fapt cel mai rapid, comod şi puţin costisitor. Au fost propuse un număr de variante, după broasca utilizată, femelă şi mascul, de *Xenopus laevis*, *Rana esculenta* şi *Rana pipiens*.

În cazul femelelor se utilizează emisia de ovule după injecţia de gonadotropi. Testul are o siguranţă de 99%.

La masculi se utilizează emisia de spermatozoizi. Metoda cea mai utilizată este aceea descrisă de Galli-Mainini.

Diagnosticul biologic al sarcinii, bazat pe eliminarea de gonadotropi, se poate face din săptămîna a doua pînă la cîteva zile după naştere. Negativarea reacţiilor în timpul unei sarcini semnalează moartea embrionului, iar persistenţa, cu creşterea eliminărilor, după naştere, ne indică dezvoltarea unui corioepiteliom sau a unei mole hidatiforme.

La bărbaţi cu tumori testiculare, o eliminare sub 1 000 u.ş. denotă o tumoare benignă, cel mai frecvent seminomul, în timp ce eliminarea a peste 10 000 u.ş. arată un corioepiteliom.

Dintre hormonii posthipofizari, punerea în evidenţă a hormonului antidiuretic are îndeosebi aplicaţii clinice în diagnosticul diferenţial al poliuriilor.

Extractul conţinător este administrat şobolanilor instalaţi într-un dispozitiv de colectat urina; se urmăreşte modificarea volumului urinar şi a eliminărilor de clor, după introducerea intraperitoneală de apă, calculată 5 ml la 100 g/kilocorp (metoda Burn).

Au fost propuse şi alte metode, mai greu aplicabile în explorarea clinică. Pentru explorarea funcţiei hipofizei posterioare a bolnavilor poliurici se folosesc: proba setei, testul cu hormon antidiuretic şi testul infuziei saline hipertonice.

Proba setei este bine suportată în poliuria psihopaţilor şi a nefriticilor, în timp ce bolnavii cu diabet insipid devin agitaţi şi fac tulburări de deshidratare. Se produce în acelaşi timp o concentrare hematică, pusă în evidenţă prin hematocrit, precum şi pierdere în greutate şi izostenurie.

În proba oliguriei provocate se administrează bolnavului 20 u. hormon antidiuretic şi se colectează urina timp de 2 ore. La poliuricii hipofizari scade cantitatea de urină şi creşte densitatea între 1,010 şi 1,020. În poliuria de origine renopatică nu se produc modificări.

Testul hipertoniei saline se bazează pe capacitatea posthipofizei de a secreta hormon antidiuretic corelat cu modificările osmotice. Tehnica acestei probe este mai complicată şi mai greu suportată de bolnav; necesită o perioadă de 8 ore în prealabil, fără ingestie de lichide, hidratare timp de 1 oră cu 20 ml apă/kilocorp, cateterizare şi culegere de urină de control, administrarea apoi intravenos a unei soluţii saline hipertonice 0,25 ml/kilocorp/min. timp de 45 minute.

Se produc modificări ale volumului urinar, diferenţiate în poliuria hipofizară şi psihogenă. În primul caz nu se produce descărcarea de hormon antidiuretic şi prin urmare cantitatea de urină nu se modifică, în timp ce la indivizii normali şi la poliuricii psihopaţi această descărcare are loc şi în consecinţă scade cantitatea de urină. Insuficienţa hormonală antidiuretică, pusă în evidenţă, este verificată prin administrare de 0,1 u. hormon antidiuretic.

INTRODUCERE LA PATOLOGIA HIPOFIZEI

Sistematizarea bolilor hipofizei a fost făcută după schema hipo- şi hiperfuncţională. Caracterul neuro-endocrin al întregii patologii hipofizare ne obligă la o reconsiderare a patogeniei şi tratamentului, şi mai puţin, sau de loc a entităţilor clinice aşa cum s-au constituit de-a lungul timpului, de la descoperirea acromegaliei.

Din acest punct de vedere este caracteristică situaţia diabetului insipid şi a sindromului adipozo-genital, care sînt ca patogenie în mai mare măsură boli hipotalamice decît hipofizare.

Am utilizat în denumirea bolilor hipofizare o terminologie mai apropiată de caracterul morbid şi unitatea patogenică a diverselor forme clinice descrise disparat în cele mai multe tratate. Astfel, termenul de microsomie hipofizară care ne permite să cuprindem marele număr de forme clinice ale insuficienţei hipofizare dominate de o creştere şi ma-

Scanned with OKEN Scanner

turizare deficitară, şi acel de macrosomie hipofizară adnotată acromegalic sau cu gigantism, redau şi în nomenclatură unitatea patogenică a acestor stări.

Locul meritat a fost acordat celor 2 sindrome descrise de C. I. Parhon — nanismul hipergonadotrop şi sindromul hiperpexic — ca 2 contribuţii naţionale la patogeneza hipofizară.

ACROMEGALIA
(macrosomia acromegalică)

Acromegalia este o boală caracterizată prin creşterea neproporţională a întregului corp, mai accentuată la extremităţi şi cap.

Acromegalia este una din cele mai caracteristice boli endocrine. A fost întîlnită la toate popoarele, locuind zone geografice foarte diferite.

Simptomatologie. Începutul bolii este insidios. Este caracterizat prin dureri de tip reumatic sau nevralgic, localizate la faţă, corp sau lombe, precum şi în oasele malare.

Bolnavii pot avea în această fază de început şi un număr de simptome, cum sînt: oboseală, indispoziţie, somnolenţă, acroparestezii etc.

Cu mult mai însemnate pentru diagnosticul stadiului iniţial al acromegaliei sînt tulburările endocrine: amenoreea, impotenţa, îngroşarea vocii la femei; aceste tulburări coincid cu primele semne de hipertrofie a extremităţilor. În perioada tumorală a bolii apar semnele caracteristice, atît de tipice, încît diagnosticul se face de la prima vedere.

Tulburările morfologice hipertrofice sînt cele mai caracteristice pentru această boală (fig. 96). Faţa acromegalului se alungeşte, pomeţii obrajilor şi arcadele sprîncenelor devin proeminente, bărbia se dezvoltă înainte (prognatism) şi în jos, nasul se îngroaşă şi nările se lărgesc mult. Modificările părţilor moi ale feţei sînt tot aşa de accentuate în restul formaţiunilor anatomice; buzele se îngroaşă şi se răsfrîng (cea inferioară), urechile se lărgesc, pleoapele se întăresc şi reduc deschiderea palpebrală, limba se hipertrofiază, devenind mai lungă şi mai lată (macroglosie); dinţii se depărtează, din cauza creşterii marginii alveolare a maxilarelor.

Modificările feţei sînt aşa de accentuate, încît schimbă adînc înfăţişarea bolnavului. Calota craniană se îngroaşă, protuberanţa occipitală şi mastoidele se hipertrofiază, depresiunea temporală se accentuează. Ca urmare, circumferinţa craniană se măreşte, obligînd bolnavul să-şi schimbe pălăria. Părţile moi ale capului sînt de asemenea îngroşate.

Din toate aceste cauze se observă la bolnavi o cutare a pielii în regiunea cervico-occipitală, cunoscută în literatură sub termenul de *cutis gyrata* (piele răsucită).

Extremităţile distale ale membrelor superioare şi inferioare suferă intense modificări dimensionale: mîinile se lăţesc şi se îngroaşă, părţile moi se hipertrofiază, degetele devin cilindrice ca nişte cîrnăciori, degetul mare în special pare enorm.

Pierre Marie a descris 2 tipuri de mînă acromegalică: una cu dezvoltare predominantă în lăţime şi alta în lungime. Prima formă este cu mult mai frecventă.

Un proces asemănător se regăseşte la picior. Hipertrofia este îndeosebi accentuată la călcîie şi degetul mare. Modificări hiper-

Fig. 96— Habitus constituţional la un acromegal. (Col. Inst. Endocr.)

turizare deficitară, și acel de macrosomie hipofizară adnotată acromegalic sau cu gigantism, redau și în nomenclatură unitatea patogenică a acestor stări.

Locul meritat a fost acordat celor 2 sindrome descrise de C. I. Parhon — nanismul hipergonadotrop și sindromul hiperpexic — ca 2 contribuții naționale la patogeneza hipofizară.

ACROMEGALIA
(macrosomia acromegalică)

Acromegalia este o boală caracterizată prin creșterea neproporțională a întregului corp, mai accentuată la extremități și cap.

Acromegalia este una din cele mai caracteristice boli endocrine. A fost întîlnită la toate popoarele, locuind zone geografice foarte diferite.

Simptomatologie. Începutul bolii este insidios. Este caracterizat prin dureri de tip reumatic sau nevralgic, localizate la față, corp sau lombe, precum și în oasele malare.

Bolnavii pot avea în această fază de început și un număr de simptome, cum sînt: oboseală, indispoziție, somnolență, acroparestezii etc.

Cu mult mai însemnate pentru diagnosticul stadiului inițial al acromegaliei sînt tulburările endocrine: amenoreea, impotența, îngroșarea vocii la femei; aceste tulburări coincid cu primele semne de hipertrofie a extremităților. În perioada tumorală a bolii apar semnele caracteristice, atît de tipice, încît diagnosticul se face de la prima vedere.

Tulburările morfologice hipertrofice sînt cele mai caracteristice pentru această boală (fig. 96). Fața acromegalului se alungește, pomeții obrajilor și arcadele sprîncenelor devin proeminente, bărbia se dezvoltă înainte (prognatism) și în jos, nasul se îngroașă și nările se lărgesc mult. Modificările părților moi ale feței sînt tot așa de accentuate în restul formațiunilor anatomice; buzele se îngroașă și se răsfrîng (cea inferioară), urechile se lărgesc, pleoapele se întăresc și reduc deschiderea palpebrală, limba se hipertrofiază, devenind mai lungă și mai lată (macroglosie); dinții se depărtează, din cauza creșterii marginii alveolare a maxilarelor.

Fig. 96— Habitus constituțional la un acromegal. (Col. Inst. Endocr.)

Modificările feței sînt așa de accentuate, încît schimbă adînc înfățișarea bolnavului. Calota craniană se îngroașă, protuberanța occipitală și mastoidele se hipertrofiază, depresiunea temporală se accentuează. Ca urmare, circumferința craniană se mărește, obligînd bolnavul să-și schimbe pălăria. Părțile moi ale capului sînt de asemenea îngroșate.

Din toate aceste cauze se observă la bolnavi o cutare a pielii în regiunea cervico-occipitală, cunoscută în literatură sub termenul de *cutis gyrata* (piele răsucită).

Extremitățile distale ale membrelor superioare și inferioare suferă intense modificări dimensionale: mîinile se lățesc și se îngroașă, părțile moi se hipertrofiază, degetele devin cilindrice ca niște cîrnăciori, degetul mare în special pare enorm.

Pierre Marie a descris 2 tipuri de mînă acromegalică: una cu dezvoltare predominantă în lățime și alta în lungime. Prima formă este cu mult mai frecventă.

Un proces asemănător se regăsește la picior. Hipertrofia este îndeosebi accentuată la călcîie și degetul mare. Modificări hiper-

trofice se găsesc de asemenea la tibie, rotulă şi femur. Gîtul este scurt şi gros, dînd aparenţa unui cap enorm, aşezat direct pe torace.

Trunchiul nu face excepţie în acest tablou distrofic. Lungimea şi mai ales lăţimea toracelui se accentuează, apare o cifoză cervico-dorsală, sternul şi clavicula devin proeminente. Pielea acromegalului este îngroşată şi umedă, se cutează cu greutate şi este uneori infiltrată, simulînd insuficienţa tiroidiană. Pot apărea pete brune sau vitiligo (semnalat de Parhon şi Savini) sau mici tumori de tipul *molluscum pendulum*, nevi, xantoame etc.

Tulburările circulatoare sînt aproape constante, îndeosebi cianoza şi varicele membrelor inferioare. Hipertrofia dermului şi epidermului sînt frecvente în acromegalie. Anexele pielii suferă de asemenea modificări dimensionale şi trofice: părul capului devine gros şi aspru, cel de pe corp se accentuează, unghiile se turtesc şi par mici în raport cu dimensiunile degetelor, în general pot avea diverse modificări trofice.

Glandele sebacee şi sudoripare se hipertrofiază; secreţia corespunzătoare este exagerată.

Musculatura se dezvoltă în stadiul iniţial al bolii, datorită înmulţirii fibrelor musculare, dar curînd apar leziuni degenerative musculare, edemul şi scleroza, cu scăderea capacităţii funcţionale. Aceste modificări trofice sînt îndeosebi accentuate în stadiul caşectic al bolii.

Modificările scheletice au fost, în cea mai mare parte, semnalate în descrierea regională de ansamblu a bolii. Cifoscolioza este întîlnită în cel puţin 80% din cazuri, cuprinzînd îndeosebi coloana cervicală şi toracică superioară.

Nici articulaţiile nu sînt cruţate. Apar modificări, atît în capsulă, cît şi în capetele articulare, făcînd să apară o artrită deformantă. Unii autori au vorbit de o artropatie deformantă acromegalică. Asemenea cazuri aduc în discuţie rolul hiperfuncţiei somatotrope în apariţia poliartritei deformante.

Segmentele cartilaginoase ale scheletului şi organelor suferă de asemenea modificări hipertrofice. S-au observat asemenea fenomene în cartilajele costale, în cartilajul urechilor şi al pleoapelor.

Modificări deosebit de intense şi caracteristice se găsesc în şaua turcească, datorită tumorii hipofizare. Din cauza legăturii strînse între evoluţia tumorii şi şaua turcească,

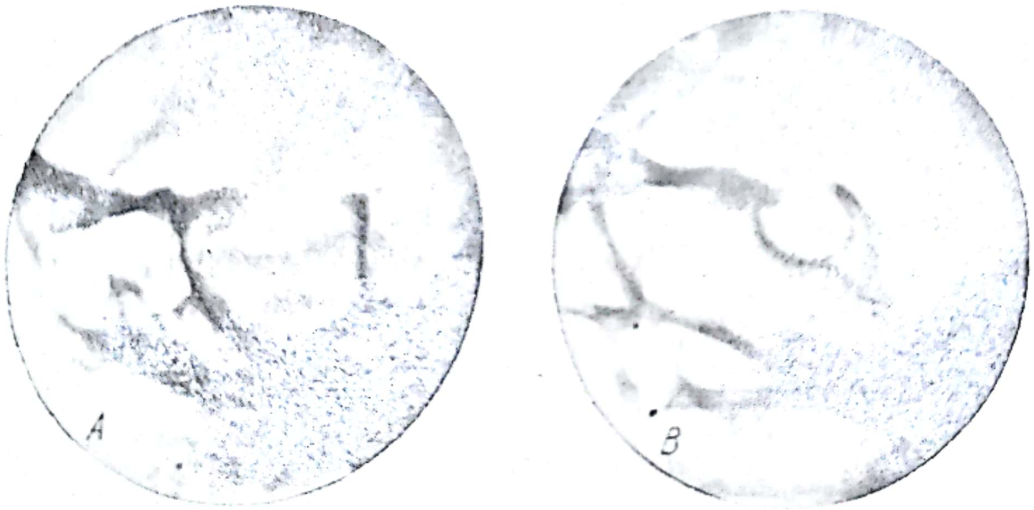


Fig. 97 — A — Şa turcească, mărită în acromegalie, cu aspectul caracteristic de verticalizare a lamei patrulatere. *B* — Şa turcească de aspect şi dimensiuni normale (pentru comparaţie).

aspectele locale variază în decursul bolii; în cele din urmă, tavanul sinusului sfenoidal este rupt, şaua turcească se lărgeşte şi ia aspectul unui balon. (Fig. 97.)

Procesul hipertrofic tisular nu se limitează la schelet, muşchi şi piele, ci el cuprinde şi viscerele. Se poate vorbi de o splanhnomegalie.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul hipofizar tumoral cuprinde o serie de semne, care alături de tulburările morfologice hipertrofice dau conținutul necesar diagnosticului acestei boli.

Cefaleea este constantă, localizată frontal, retroocular sau bitemporal; apare de timpuriu și trebuie diferențiată de durerile nevralgice; scade cînd se instalează tulburările vizuale.

În prima etapă, cefaleea nu este însoțită de vărsături; acestea apar cînd tumoarea hipofizară comprimă ventriculul al III-lea. Modificările cîmpului vizual și ale fundului de ochi trebuie căutate cu perseverență în orice caz de acromegalie. Hemianopsia bitemporală este cea mai tipică și constantă.

Fundul de ochi ne dă indicații de mare valoare pentru a diagnostica topografia tumorii, pentru determinarea prognosticului și a terapeuticii.

Tulburările de vedere sînt datorite compresiunii chiasmatice sau opto-chiasmatice, exercitate de tumoarea hipofizară. Cu cît tumoarea este mai voluminoasă și cu evoluție supraselară, cu atît sînt mai intense tulburările de vedere și mai mari riscurile unei orbiri.

Acromegalii pot prezenta și alte semne de hipertensiune intracraniană sau de compresiune tumorală. Au fost întîlnite: comprimarea nervilor olfactivi, cu anosmie consecutivă, diverse paralizii oculare, exoftalmie, hemipareze, crize epileptice cu aură olfactivă sau gustativă, polidipsie, poliurie, somnolență, tulburări termice etc.

Modificările șeii turcești trebuie socotite ca un prețios auxiliar în diagnosticul tumorii hipofizare. Semnele radiologice ale acestor schimbări de conformație și structură au fost bine studiate.

Este evident că diferențierea a 4 tipuri de șa, propuse de autori sînt prea schematice și că, în realitate, se pot întîlni numeroase forme.

Tulburările nervoase în acromegalie se datoresc tumorii hipofizare, tulburărilor endocrine și metabolice.

Deosebit de interesante sînt durerile nevralgice datorite procesului hipertrofic din teaca conjunctivă a nervilor. Se constituie adevărate nevrite, localizate mai frecvent pe trigemen. Durerile nevralgice pot fi produse și de o radiculită compresivă, prin procesul osteogenetic, dezvoltat la nivelul găurilor de conjugare vertebrală.

Au fost semnalate și cazuri de coexistență a neurofibromatozei Recklinghausen cu acromegalie. Organele de simț pot fi lezate prin procesul hipertrofic osos de vecinătate, cum se întîmplă cu urechea internă și cu orbita. Au fost descrise scăderea auzului, exo- și enoftalmia.

Activitatea nervoasă superioară este tulburată la un procent de bolnavi într-un mod foarte variabil. După unii autori, cam un sfert din acromegali au tulburări psihice: crize comițiale, crize de melancolie sau manie.

Boala poate începe chiar printr-un stadiu nevrotic, care a fost semnalat de Mark. Un fapt interesant de notat: bolile psihice sînt de 8 ori mai frecvente în familiile cu acromegali.

Sindromul endocrin periferic al acromegaliei este constituit în special din tulburări gonadice și tiroidiene. În observația primă a lui Pierre Marie este semnalată amenoreea, ca un simptom precoce. În unele cazuri de acromegalie cu evoluția cronică, amenoreea durează mulți ani.

Glandele mamare sînt de regulă hipotrofice. A fost semnalată cu mare frecvență galactoreea (C.I. Parhon și colaboratorii).

La acromegale apar și un număr de caractere androgene, ca: îngroșarea vocii și virilismul pilar. Acromegalele, cu rare excepții, sînt sterile.

La bărbat, tulburările sexuale sînt tot așa de intense. După o perioadă trecătoare, situată la începutul bolii, de creștere a capacității sexuale, urmează curînd impotența, frigiditatea, atrofia testiculară și a penisului.

Scanned with OKEN Scanner

Cu timpul, morfologia generală se schimbă, caracterele sexuale secundare masculine regresează și bolnavul ia înfățișarea unui eunucoid. Strînsa relație dintre gonade și acromegalie este demonstrată și de apariția acesteia la pubertate, la climacteriu și după sarcini.

O altă glandă, care prezintă frecvente tulburări morfo-funcționale, este tiroida. S-au descris acromegali cu gușă simplă, cu hipertiroidie, hipotiroidie sau boala Basedow.

Tireopatiile sînt mult mai frecvente la femei decît la bărbați. Hipertiroidia benignă apare de obicei în prima perioadă a bolii, totdeauna după ce acromegalia s-a constituit.

Datele referitoare la normalitatea sau perturbarea funcțiilor paratiroidelor sînt foarte reduse, deși intensa patologie osoasă din acromegalie sugerează interesarea acestei glande.

S-a susținut de unii autori că timusul se hipertrofiază în acromegalie.

În glandele suprarenale s-au găsit, atît modificări atrofice, cît și hipertrofice. Această situație coincide cu observația clinică, care arată în unele cazuri semne de hipofuncție suprarenală, iar în altele de hiperfuncție.

Patologia viscerală este bine reprezentată la acromegali. Cardiomegalia, ca expresie a splanhnomegaliei sau în legătură cu hipertensiunea, este aproape constantă după 50 de ani. La electrocardiogramă nu se găsesc modificări caracteristice.

Sînt foarte frecvente procesele neoplazice ale căilor aeriene superioare.

Îngroșarea coardelor vocale produce schimbarea vocii. Acest fenomen se însoțește și de hipertrofia cartilajelor laringelui, așa cum au arătat Pierre Marie și Gh. Marinescu în 1891.

Tulburări funcționale respiratoare pot apărea și prin accentuarea cifoscoliozei acromegalice.

Tractul gastro-intestinal este de asemenea hipertrofiat.

Limba este mărită de volum, țesutul său muscular și conjunctiv sînt hipertrofice-hiperplazice. Hiperplazia mucoasei linguale poate lua un aspect papilar.

Acromegalii au tulburări dispeptice, uneori constipație. Au fost acromegali cu ciroză hepatică chiar printre primele observații, făcute spre sfîrșitul secolului trecut.

Rinichiul și căile urinare prezintă modificări morfo-funcționale: renomegalie, hipertrofia glomerulilor și a tubilor, edem glomerular, chisturi și infarcte. Vasele renale sînt alterate prin procesul de hipertrofie, conducînd la apariția de nefroze și nefrite.

Modificări ale țesuturilor hematopoetice au fost semnalate chiar în primele observații ale lui P. Marie și Gh. Marinescu (1891), dar nu au nimic caracteristic. A fost descrisă hiperplazia țesuturilor limfoide, splenomegalia, hiperglobulia, în stările inițiale, și anemia în cele următoare.

Modificările hormonale hipofizare și periferice provoacă și accentuează o serie de tulburări metabolice. Metabolismul protidic este intens modificat.

Metabolismul lipidelor a fost puțin studiat în acromegalie. Parhon și colaboratorii au semnalat creșterea colesterolului, iar alți clinicieni obezitatea.

Mult mai bine cunoscute și mai frecvente sînt tulburările metabolismului glucidic. Diabetul zaharat atinge o frecvență variabilă după seria de bolnavi studiată de diverși autori.

Diabetul acromegalilor are un număr de particularități: o mare variabilitate a fenomenelor diabetice de la o zi la alta, oscilînd uneori pînă la hipoglicemie, posibilitatea unei vindecări spontane, slabă sensibilitate la insulină, frecvență redusă a acidozei.

Existența obezității, a hipertensiunii și a diverselor tulburări de creștere, adăugate la simptomele diabetice, pot indica originea hipofizară a unui diabet.

Metabolismul apei este frecvent tulburat. Au fost semnalate cazuri cu polidipsie și cu poliurie insipidă. Proba de încărcare cu apă indică o perturbare a ritmului de eliminare a apei sau tulburări în eliminarea clorurilor și ureei.

Scanned with OKEN Scanner

Metabolismul bazal este crescut în cazurile cu hipertiroidie şi boală Basedow, în raport cu intensitatea tireotoxicozei. Cercetările noastre ne-au condus la concluzia că metabolismul bazal crescut este un bun indicator al acromegaliei în evoluţie (Milcu).

Creşterea moderată a metabolismului bazal a fost semnalată şi în afara hipertiroidismului.

Metabolismul mineral a fost puţin studiat.

Formele clinice. În acromegalie sînt foarte numeroase şi diferite forme clinice, după criteriul adoptat de clinicienii care s-au ocupat de această boală. Considerînd viteza procesului morbid, se poate diferenţia o *acromegalie acută* şi una *cronică*.

Acromegalia acută este mult mai rară decît cea cronică. În această formă, boala evoluează în 3—4 ani, în timp ce în forma cronică, ea poate dura 10—30 de ani.

După multiplicitatea simptomelor, pot fi descrise forma tipică şi cea oligosimptomatică sau parţială.

Formele *fruste* sînt caracterizate printr-un tablou simptomatic tipic, dar la un nivel de intensitate redusă.

Starea acromegaloidă se caracterizează printr-o evidenţă discretă a semnelor acromegalice.

Acromegaloidia poate avea caracter episodic, apărînd trecător, în legătură cu sarcina, menopauza sau pubertatea.

După vîrsta la care apare acromegalia, au fost descrise forma *infantilă*, *puberală*, *de maturitate şi a bătrînilor*.

Formele *endocrinopatice* ale acromegaliei sînt caracterizate prin apariţia unui sindrom endocrin periferic, care evoluează în legătură patogenică cu acromegalia. În această situaţie sînt cazurile de acromegalie cu hipertiroidie, cu diabet zaharat sau cu hipercorticism viriloid.

Un număr de clinicieni din şcoala franceză au susţinut existenţa unor forme clinice, pe baza predominanţei în tabloul simptomatic a unor simptome. Astfel au fost descrise: forma *dureroasă artropatică* şi *radiculară*, *amiotrofică*, *paralitică*, formele *oculare*, *hipotalamice*, *psihopatice etc.*

Asociaţiile morbide. Se pot întîlni asociaţii morbide, care nu au origine patogenică comună cu acromegalia. Au fost semnalate acromegalii asociate cu *diabet pancreatic*, cu *diabet insipid*, cu *boala Paget*, cu *epilepsie*, *tuberculoză* sau *sclerodermie*.

Evoluţia acromegaliei a fost considerată şi în legătură cu forma acută sau cronică a bolii. În forma acută, sfîrşitul letal se produce în 3—4 ani de la începutul bolii. În forma cronică, evoluţia depinde de momentul şi de calitatea tratamentului aplicat.

În acromegalie se pot observa remisiuni spontane, cu retrocedarea procesului hipertrofic, apoi cu reluarea lui în alte perioade.

Se pot distinge în evoluţia unei acromegalii 4 stadii: preacromegalic, hipertrofic, tumoral şi caşectic.

Stadiul *preacromegalic* caracterizează faza de început a bolii.

În stadiul *hipertrofic* domină fenomenele de hipertrofie şi hiperplazie, caracteristice acromegaliei.

În stadiul *tumoral*, schema clinică este dominată de semnele tumorii hipofizare, de hipertensiunea intracraniană, de tulburările oculare şi neurologice.

Dacă nu se intervine terapeutic, bolnavul intră în stadiul final, care încheie evoluţia bolii, *caşexia*.

Diagnosticul acromegaliei trebuie să se bazeze pe coexistenţa procesului hipertrofic acromegalic, cu semnele de tumoare hipofizară. În formele fruste, în stările acromegaloide şi în acromegaloidul episodic trebuie să ţinem seama de condiţiile de apariţie şi de caracterul evolutiv, regresiv sau staţionar al simptomelor.

În stadiul de hipertrofie acromegalică constituită se poate lua în consideraţie *diagnosticul diferenţial* cu afecţiuni ca: boala Paget, osteopatia hipertrofică pneumatică, mixedemul, cheiromegalia, siringomielia, osteoza paratiroidiană, *leontiasis*, deformaţiile reumatice şi cifozele pottice.

Scanned with OKEN Scanner

Prognosticul este determinat de caracterul acut sau cronic al acromegaliei, el fiind cu atît mai grav, cu cît evoluţia este mai rapidă. Prognosticul este determinat de asemenea de intensitatea tulburărilor vizuale şi a celor tumorale, de apariţia semnelor de invazie a ventriculului al III-lea şi a celor de compresiune a hipotalamusului.

Răspunsul la radioterapie şi succesul intervenţiei operatoare intervin de asemenea în prognosticul acromegaliei. Cu cît tumoarea este mai voluminoasă, cu cît semnele de vătămare a hipotalamusului sînt mai accentuate, cu atît riscurile radioterapiei şi mai ales ale hipofizectomiei sînt mai mari şi rezultatele terapeutice mai mediocre.

Acromegalii sînt foarte puţin rezistenţi la infecţiile banale. Pot sucomba printr-o gripă, pneumonie etc. Se pare de asemenea că neoplaziile gastrice şi ale tractului genital sînt frecvente la aceşti bolnavi şi le grăbesc sfîrşitul.

Etiologia acromegaliei este tumorală. Adenomul sau hiperplazia acidofilă fac să apară boala. Dar factorii care la rîndul lor pot interveni în apariţia şi dezvoltarea acestui proces proliferativ sînt numeroşi şi de o importanţă inegală.

Problema factorului familial este încă deschisă.

Patologia gonadelor intervine ca un factor determinant în apariţia bolii. Frecvenţa bolii la pubertate, la menopauză, după castrare, verifică această concluzie.

Sarcinile repetate constituie o condiţie care favorizează apariţia acromegaliei (C.I. Parhon).

Traumatismul cranian pare a fi servit ca factor declanşator în unele cazuri (C. I. Parhon şi colaboratorii).

Morfopatologia acromegaliei are la bază o modificare de structură de ordin general: hipertrofia şi hiperplazia tuturor ţesuturilor, îndeosebi a celor de origine mezenchimală, cu excepţia sistemului nervos. Aşa se explică apariţia îngroşării şi metaplazierii epiteliilor, îngroşarea dermului, pseudohipertrofia musculaturii, splanhnomegalia.

Oasele se îngroaşă printr-un proces de osteogeneză lentă şi continuă, proliferarea spongioasă este generalizată, zonele profunde ale periostului sînt foarte active, zonele endocondrale devin hipertrofice-hiperplazice.

În hipofiză se găseşte un adenom sau o hiperplazie acidofilă.

Adenomul este încapsulat, are dimensiunea unei alune sau nuci, cu o consistenţă omogenă sau inegală, după stadiul său de evoluţie. El este format din celule acidofile, foarte bogate în granulaţii, de formă rotundă, de mărime inegală, cu nuclei veziculari, uneori reniformi; celulele multinucleate sînt numeroase.

Leziunile în glandele periferice şi în viscere sînt variabile de la caz la caz, în directă legătură cu forma clinică, cu stadiul de evoluţie a bolii sau cu asociaţiile morbide.

Patogenie. În prezent sîntem în posesia unui mare număr de fapte de observaţie şi de experiment, pe baza cărora se poate admite că acromegalia este datorită excesului de hormoni secretaţi de celulele acidofile adenomatoase şi îndeosebi excesului hormonului de creştere.

Tulburările endocrine periferice trebuie puse în legătură cu ceilalţi hormoni glandotropi secretaţi de celulele acidofile.

Hipertiroidia acromegalilor se datoreşte excesului de hormon tireotrop. Punerea în evidenţă în urina acestor bolnavi a unei cantităţi crescute de tireotrop, modificările metabolismului bazal observate după radioterapie hipofizară şi dispariţia hipertiroidismului după adenectomia hipofizară documentează această interpretare.

Relaţia dintre hipertiroidie şi nivelul funcţional al adenomului acidofil este aşa de apropiată, încît am propus ca un metabolism bazal crescut sau alte semne de hipertiroidizare să fie considerate ca indicatoare ale unei acromegalii în evoluţie (Şt. M. Milcu, 1948).

Insuficienţa gonadică şi sexuală la ambele sexe se datoreşte scăderii foliculostimulinei şi ruperii echilibrului funcţional între cei 2 gonadotropi şi hormonul de creştere.

Tulburarea metabolismului glucidic, atît de frecventă la acromegali, şi îndeosebi diabetul zaharat, sînt în directă legătură cu rolul hipofizei în acest metabolism. Existenţa unui diabet la 12% din acromegali şi a glicozuriei în 25% din cazuri ne arată că nu poate fi vorba de o asociaţie morbidă sau de o coincidenţă. O serie de observaţii clinice şi mai ales experimentale (modelul Houssay, modelul Young) indică o strînsă relaţie între diabet şi hipofiză.

Scanned with OKEN Scanner

Majoritatea faptelor citate în legătură cu patogenia acromegaliei arată că toate simptomele acestei boli pot fi explicate prin hiperfuncţia hipofizară eozinofilă, care produce o invadare a organismului cu hormoni hipofizari morfogenetici, funcţionali şi metabolici.

Cu toate acestea, patogenia pur hormonală a acromegaliei nu poate explica apariţia bolii şi marea ei variabilitate clinică.

În realitate, în apariţia adenomului sau a hiperplaziei acidofile trebuie să intervină dereglarea centrilor hipotalamici, care conduc cromofilia hipofizei şi troficitatea acestei glande.

Cercetările noastre experimentale asupra bazofilismului hipofizar ne-au arătat că se pot obţine variaţii cantitative ale celulelor bazofile şi eozinofile, modificînd starea de excitaţie sau de inhibiţie a sistemului nervos central.

În apariţia procesului adenomatos sau hiperplazic hipofizar se produce, sub acţiunea diverşilor factori etiologici, o dereglare neurotrofică a cromofiliei hipofizare.

De asemenea, în acţiunea periferică endocrină sau tisulară a hormonilor glandotropi, secretaţi în exces de adenomul eozinofil, intervine reactivitatea periferică, care este reglată de sistemul nervos.

Numai în acest fel am putea să ne explicăm formele fruste, parţiale, oligosimptomatice, cu tulburări endocrine intense sau reduse, precum şi diversele forme de început ale acromegaliei.

Intervenţia mecanismelor de compensare ale sistemului nervos central şi a reactivităţii sale variabile în timp ar putea explica evoluţia extraordinar de lentă a acestei boli.

În lumina acestor fapte rezultă că vechea *patogenie exclusiv hormonală* a acromegaliei trebuie înlocuită cu o *patogenie neuro-hormonală*, în care răspunsul organelor şi ţesuturilor la excesul de hormoni hipofizari se produce prin perturbarea mecanismelor complexe de reglare neuro-endocrină ale hipofizei, ale glandelor periferice şi ale organelor.

Tratamentul acromegaliei este bazat pe patogenia hiperfuncţiei hipofizare eozinofile. Mijloacele terapeutice urmăresc să frineze hiperfuncţia hipofizară sau să elimine ţesutul tumoral. Frînarea hiperfuncţiei eozinofile poate fi luată în considerare numai în cazurile incipiente, fruste sau oligosimptomatice, care par să aibă ca moment etiologic o insuficienţă gonadică.

Pînă în prezent avem la îndemînă ca medicament frenator al hipofizei substanţele estrogene naturale sau de sinteză, îndeosebi hexoestrolul. Administrarea estrogenilor timp îndelungat şi în doze mari face să revină menstra şi să dispară semnele insuficienţei ovariene.

Am avut ocazia să obţinem rezultate asemănătoare prin administrarea a 30 mg estradiolbenzoat la 2 cazuri de acromegalii amenoreice, cu impresia că evoluţia acromegaliei a fost încetinită.

Tratamentele de compensare şi reechilibrare a insuficienţelor endocrine periferice, în special gonadice, constituie un bun mijloc de *terapeutică profilactică* a acromegaliei.

Aplicarea acestui tratament la bolnavii pubertari adulţi, sau la climacteriu cu fenomene acromegaloide sau cu episoade trecătoare acromegaloide, ar contribui la reducerea numărului de îmbolnăviri.

Tratamentele hormonale sînt de asemenea indicate pentru consolidarea sau prevenirea recidivelor după radioterapie sau adenomectomie.

De fapt, pentru tratamentul unei acromegalii avem de ales 2 metode, care au dat cele mai bune rezultate, dacă au fost indicate cu discernămînt şi aplicate corect.

Radioterapia este indicată în cazurile cu adenom intraselar, cu fenomene oculare evidente sau discrete, fără semne de hipertensiune craniană. Adenomul eozinofil este foarte sensibil la razele roentgen. Se vor aplica serii repetate de 5 000—6 000 r, cu iradiaţie profundă, în şedinţe zilnice sau la 2 zile, cu poarta de intrare frontală, temporală şi occipitală.

Radioterapia este urmată de regresiunea fenomenelor hipertrofice şi tumorale; acromegalia nu mai evoluează. Cîmpul vizual se ameliorează, cefaleea dispare, menstra revine.

Radioterapia trebuie întreruptă dacă apar fenomene de hipertensiune craniană şi dacă se agravează tulburările de vedere.

Acest tratament nu este lipsit de riscuri. În timpul radioterapiei se poate produce un edem cerebral sau o hemoragie cu necroza tumorii hipofizare, accident care produce moar-

Scanned with OKEN Scanner

tea bolnavului. De aceea, un acromegal supus la iradiaţie roentgen trebuie supravegheat cu atenţie.

Tratamentul cu radiu este mai greu de aplicat şi manipulat. Din această cauză nu are o valoare practică şi nu ne vom opri asupra lui.

Tratamentul chirurgical este indicat la bolnavii cu tulburări oculare intense, ameninţaţi de orbire totală, cu tumori care au evoluat supraselar, şi la bolnavii care au prezentat agravarea fenomenelor oculare în cursul radioterapiei sau au făcut hemoragii în tumoare.

Intervenţia operatoare dă rezultate asemănătoare cu acelea ale radioterapiei; retrocedarea moderată a hipertrofiei acromegalice, ameliorarea vederii (dacă compresiunea nervilor optici n-a durat multă vreme), dispariţia cefaleei, reapariţia menstrelor.

În unele cazuri s-a obţinut o ameliorare, atît de intensă, încît bolnavii şi-au putut relua activitatea.

Pentru a judeca rezultatele intervenţiei chirurgicale este necesară urmărirea bolnavilor. Datorită faptului că extirparea adenomului nu-i niciodată completă şi refacerea ţesutului tumoral este deci posibilă, urmărirea bolnavului este recomandată pentru a se putea reinterveni în primul rînd prin radioterapie. Dacă radioterapia nu dă rezultate, se poate indica o a doua intervenţie. O acromegală observată de noi a fost operată de 3 ori, fără a se obţine decît o stabilizare pentru o perioadă de 15—20 de ani.

Tratamentul diabetului, al hipertiroidismului sau al disfuncţiei corticosuprarenale se face după schema terapeutică a sindromelor respective, conexată cu terapia acromegaliei.

Considerînd în ansamblu problema grea a tratamentului acromegaliei rezultă marea importanţă a diagnosticului precoce şi a mijloacelor terapeutice individualizate.

GIGANTISMUL
(macrosomia hipofizară cu gigantism)

Gigantismul este un sindrom caracterizat printr-o dezvoltare exagerată în lungime, depăşind media corespunzătoare speciei, vîrstei şi sexului. A fost cunoscut cu mult înainte de a fi rînduit în nosografia bolilor endocrine.

Înrudirea gigantismului cu acromegalia este dovedită de existenţa în ambele boli a unui adenom eozinofil, a excesului de hormon de creştere şi a formelor clinice mixte.

Sînt autori care susţin că de fapt acromegalia şi gigantismul nu sînt decît 2 forme clinice ale aceleiaşi boli. În ceea ce ne priveşte, socotim că acest punct de vedere este just, de aceea propunem ca să desemnăm o singură afecţiune: macrosomia hipofizară, cu 2 modalităţi clinice: acromegalică şi cu gigantism.

Socotim că este potrivită împărţirea propusă de Şereşevski în subgigantism, pentru a denumi indivizi cu o înălţime cuprinsă între 176 şi 200 cm, şi gigantism, pentru cei care depăşesc 200 cm. În acest fel se rezolvă problema mereu dezbătută de la Langer, a gigantismului normal sau euritmic. Se poate vorbi de aşa ceva numai în cazurile de subgigantism apropiat de limita superioară a normalului înălţimii. Clasificarea propusă este valabilă numai pentru adulţi.

Simptomatologia. Gigantismul poate apărea la orice vîrstă; s-au descris chiar cazuri de nou-născuţi giganţi; totuşi, gigantismul apare cel mai frecvent la pubertate şi prepubertate, niciodată la adult.

Viteza de creştere poate fi foarte rapidă sau lentă, cu perioade de încetinire. De regulă, gigantismul evoluează în perioade îndelungate de timp, începînd în copilărie şi continuînd şi după 20 de ani.

Scanned with OKEN Scanner

Dezvoltarea exagerată în lungime a corpului este trăsătura caracteristică a tulburărilor morfologice în gigantism. În mod greşit se limitează în definiţia gigantismului excesul de înălţime; de fapt, această dimensiune este o sinteză a tuturor segmentelor care o compun. Creşterea exagerată în lungime se verifică începînd de la înălţimea capului pînă la lungimea excesivă a membrelor inferioare. În orice gigantism, membrele inferioare participă masiv la realizarea excesului de înălţime. Din acest punct de vedere sînt foarte demonstrative cîteva măsurători, pe care le-am prelevat la gigantul romîn Gogea Mitu, care la 23 de ani a avut înălţimea de 224 cm (fig. 98).

Schimbarea raportului de proporţie între grosime şi lungime se regăseşte în toate segmentele corpului, faţa este alungită, bărbia proeminentă, nasul lung etc.

Aceeaşi disproporţie se regăseşte şi în organele interne. Cifrele cele mai caracteristice sînt date de inimă, vasele mari, de aparatul digestiv (îndeosebi de stomac) şi de plămîn. S-a vorbit chiar de un gigantism visceral.

Se observă şi existenţa a numeroase tulburări de dezvoltare: scolioze, cifoze, cifoscolioze, *genu valgum* etc.

Masa musculară nu corespunde ca dezvoltare scheletului. Într-o primă perioadă, forţa musculară este păstrată sau exagerată, dar în cele din urmă se ajunge la un nivel foarte scăzut.

Modificările radiologice ale scheletului în gigantism sînt tot aşa de caracteristice ca şi în acromegalie. Remarcăm mărirea de volum a şeii turceşti, care poate totuşi lipsi în unele cazuri de gigantism. Examenul radiografic pune în evidenţă creşterea disproporţionată în lungime a oaselor membrelor şi unele deformări (cifoze, cifoscolioze).

Înfăţişarea giganţilor capătă uneori caractere întîlnite la acromegali (gigantismul acromegalic). În aceste cazuri există o adevărată combinaţie a celor 2 sindrome.

Fig. 98 — Gigantism acromegaloid (Gogea Mitu: 224 cm înălţime, 150 kg greutate) (col. personală).

Activitatea nervoasă superioară este tulburată în grade diferite, după intensitatea gigantismului, a tulburărilor endocrine sau tumorale. Giganţii au o imaturitate neuro-psihică, sînt copilăroşi, cu tendinţă la predominanţa proceselor de inhibiţie, au manifestări de melancolie, stări confuze, idei de persecuţie şi o inteligenţă mediocră.

Tulburările neuro-psihice sînt mai accentuate în gigantismul cu infantilism.

Funcţiile organelor interne sînt perturbate în grade diferite. Există un dezacord între dezvoltarea şi capacitatea funcţională a aparatului cardio-vascular şi macrosomia giganţilor. Noi am observat o mare frecvenţă a cazurilor cu bradicardie, cu tulburări vasomotoare la extremităţi, cu cianoză şi hipotensiune. Splenomegalia nu se întîlneşte decît în gigantismul acromegalic.

Cele mai frecvente tulburări endocrine sînt cele ale gonadelor. Există într-un număr de cazuri o dezvoltare normală sexuală, dar în majoritatea cazurilor giganţii prezintă hipotrofie, pînă la infantilism gonadic, de intensitate variabilă. Hipogenitalismul este unul din semnele fundamentale ale gigantismului infantil. Gigantele nu au menstre şi sînt sterile. S-au descris totuşi şi cazuri cu păstrarea funcţiilor sexuale şi a fecundităţii.

Tulburările metabolice nu lipsesc în gigantism, dar au fost puţin studiate. Au fost semnalate cazuri cu diabet zaharat, stare prediabetică şi obezitate.

Scanned with OKEN Scanner

Formele clinice. Cele mai frecvente forme clinice sînt date de coexistenţa tulburărilor morfologice şi funcţionale acromegalice *(gigantismul acromegalic)*, care în cele mai multe cazuri se realizează prin acromegalizarea unui gigant şi numai rareori printr-o evoluţie simultană. Coexistenţa acromegaliei cu *infantilismul sexual* la un gigant dă o a treia formă clinică. Coexistenţa gigantismului cu sindromul adipozo-genital constituie forma *lipodistrofică*, cunoscută sub denumirea de *sindromul Neurath-Cushing*.

Gigantismul infantil, care se apropie de eunucoidism şi unele cazuri de subgigantism, ridică problema diagnosticului diferenţial cu acestea. În această formă clinică lipsesc semnele maturaţiei sexuale, organele sexuale primare rămîn infantile, tractul genital în totalitate nu se dezvoltă, lipsesc caracterele sexuale secundare; pot apărea în schimb la bărbaţi semne de feminism, ca: ginecomastie, dezvoltare exagerată a centurii pelvine şi depozite adipoase de tip ginoid.

Spre deosebire de subgiganţi, care au păstrat un grad de proporţionalitate în dezvoltarea osteomusculară, şi de giganţii acromegali cu o dezvoltare uneori viguroasă a oaselor şi musculaturii, giganţii infantili au oasele şi articulaţiile subţiri şi musculatura slab dezvoltată.

În gigantismul infantil găsim cele mai intense tulburări în activitatea nervoasă superioară. Bolnavii au un juvenilism psihic şi variate insuficienţe intelectuale.

Diagnostic. Diagnosticul diferenţial al unui gigantism nu constituie o problemă decît pentru cazurile de subgigantism la adultul cu înălţimea sub 190 cm.

Apar de asemenea dificultăţi de diagnostic în diversele etape ale dezvoltării. În aceste cazuri ne servim de caracterul evolutiv al creşterii excepţionale în lungime, de momentul şi condiţiile de apariţie.

Sîntem înclinaţi să acceptăm diagnosticul de gigantism ori de cîte ori creşterea în înălţime depăşeşte cu cel puţin 15% înălţimea corespunzătoare vîrstei şi sexului.

Este necesar să se facă în perioada infantilă diagnosticul diferenţial cu macrogenitosomia suprarenală sau pineală, în care hipertrofia staturală se însoţeşte de semnele tumorale ale bolii şi de oprirea creşterii după o primă perioadă de macrosomie în raport cu indivizii normali de aceeaşi vîrstă.

Diagnosticul formei lipodistrofice cu sindromul adipozo-genital este uşor de făcut, ţinînd seama de faptul că în această ultimă afecţiune nu există hipertrofie staturală de proporţiile celei întîlnite în gigantism.

Pentru gigantul acromegalic se va face cu uşurinţă diagnosticul cu acromegalia, în care lipsesc caracterele tipice ale gigantismului.

Evoluţia unui gigantism este cu atît mai îndelungată, cu cît începe mai de timpuriu. Evoluţia lentă sau rapidă depinde de un număr de factori din mediul intern sau extern şi nu exclusiv de excesul de hormon somatotrop.

Creşterea unui gigant poate continua mulţi ani după termenul normal al creşterii. Gigantul Gogea Mitu a crescut cu 10 cm între 19 şi 23 de ani.

Durata vieţii giganţilor este scurtă. După unele statistici ar fi în medie de 21 de ani. În general, ei rareori depăşesc vîrsta de 30 de ani, deşi s-au descris şi cazuri excepţionale care au ajuns pînă la 50—60 de ani.

Giganţii au o rezistenţă scăzută la unele infecţii, cum ar fi tuberculoza. Bolnavii pier cel mai frecvent prin caşexie hipofizară, tuberculoză pulmonară, comă epileptică şi diabetică.

Etiologie. Gigantismul este datorit unei tumori sau hiperplazii eozinofile a hipofizei anterioare.

Trebuie să ne întrebăm totuşi ce face să apară hiperplazia difuză sau adenomatoasă eozinofilă a hipofizei. Această problemă nu este încă clarificată. Totuşi, ţinînd seama de frecvenţa tulburărilor de creştere care apar la copii după unele boli infecţioase, ca scarlatina, febra tifoidă şi mai ales tuberculoza, putem accepta intervenţia centrilor hipotalamici şi a lanţului supraiacent în apariţia hiperhipofiziei eozinofile.

În ceea ce priveşte terenul premorbid s-a susţinut de unii autori, ca Gh. Marinescu, că gigantismul apare la indivizii cu constituţie longilină, iar acromegalia la cei brevilini.

Morfopatologia gigantismului este destul de săracă în documente. Hiperplazia eozinofilă adenomatoasă sau difuză a fost descrisă într-un număr de cazuri. La gigantul Gogea Mitu s-a găsit o hipertrofie ponderală a tuturor organelor şi glandelor endocrine, şi anume: inima 700 g, ficatul

Scanned with OKEN Scanner

5 730 g, rinichii 1 020 g, tiroida 60 g, splina 750 g, pancreasul 350 g, glandele suprarenale 40 g, testiculii 110 g, creierul 1 350 g. Hipofiza n-a putut fi cîntărită din cauza extremei ei fragmentări.

În celelalte glande endocrine se găsesc leziuni variabile, corespunzătoare interesării acestora în procesul morbid. Testiculii au fost găsiţi cu atrofia liniei seminale; în ovare au fost descrise chisturi luteinice.

Patogenia gigantismului este identică cu a acromegaliei. Excesul de hormon de creştere, secretat de hiperplazia eozinofilică adenomatoasă sau difuză, produce o hiperactivitate a zonelor endocondrale, şi deci gigantism, dacă acestea sînt încă neosificate, iar în caz contrar apare acromegalia.

Această patogenie unică a fost susţinută încă spre sfîrşitul secolului trecut de Brissaud şi Meige (1895), care spuneau că acromegalia este gigantismul adultului, iar gigantismul, acromegalia perioadei de creştere.

În afara cazurilor de acromegalie infantilă, care de fapt sînt de giganto-acromegalie, nici un fapt nu se înscrie împotriva patogeniei unice a celor 2 sindrome; dar şi existenţa acestor cazuri sprijină, mai curînd decît infirmă, această interpretare.

Mecanismul unic de producere a gigantismului şi acromegaliei, ca şi rolul reactivităţii ţesuturilor periferice, a fost demonstrat şi de cercetările experimentale făcute cu extract antero-hipofizar, conţinînd hormonul de creştere.

Vechea patogenie dualistă, susţinută de Pierre Marie, după care gigantismul ar fi datorit unei hiperhipofizii, iar acromegalia unei dishipofizii, a fost infirmată de observaţia clinică şi experimentală.

Patogenia unică a gigantismului şi acromegaliei ne conduce la concluzia că cele 2 sindrome sînt de fapt forme clinice ale aceleiaşi boli, pe care am putea-o desemna sub numele de macrosomie hipofizară.

La originea macrosomiei hipofizare se găseşte totdeauna hiperplazia eozinofilă difuză sau adenomatoasă a hipofizei anterioare, cu hipersecreţie de hormon de creştere, care produce, după reactivitatea diferită a zonelor osteogenetice, acromegalia, gigantismul sau giganto-acromegalia.

Sistemul nervos central intervine în acest proces morbid, în mecanismul de apariţie a proliferării eozinofile şi a hipersecreţiei de hormon somatotrop, precum şi în reactivitatea ţesuturilor periferice.

Patogenia insuficienţei gonadice, aproape constantă în gigantism şi acromegalie, poate fi explicată prin antagonismul care există între hormonul de creştere şi gonadotrop. Luteostimulina este secretată tot de celulele eozinofile, ca şi hormonul somatotrop; excesul ei explică luteinizarea ovarelor la acromegale şi prezenţa ei în urina acestor bolnave.

Tratamentul gigantismului este diferit, în funcţie de forma clinică. Pentru toate formele de gigantism, de o mare importanţă este profilaxia. Practic vorbind, nu există un *tratament curativ* al gigantismului o dată constituit. Eforturile terapeutice se vor adresa tulburărilor tumorale, endocrine şi viscerale periferice.

Cu atît mai însemnat este locul ocupat de *profilaxie*. Este necesar un control sistematic al dezvoltării tinerilor în perioada preşcolară, cu o atenţie deosebită la prepubertate şi pubertate. Examenul general şi mai ales antropometric, lipsa semnelor de maturaţie sexuală, scăderea capacităţii intelectuale, atrag atenţia asupra eventualităţii unui gigantism incipient.

Examinarea periodică a cazurilor suspecte ne arată caracterul episodic al unei creşteri furtunoase sau tendinţa spre gigantism. În asemenea cazuri se intervine energic, prin administrare timp îndelungat, uneori 1—2 ani, a extractelor sau hormonilor corticosuprarenali şi sexuali. Tratamentul se face sub controlul cartilajelor de creştere şi al examenului antropometric, practicat la fiecare 3 luni.

Tratamentul tulburărilor endocrine periferice în perioada de dezvoltare constituie o bună profilaxie a gigantismului. Am putea spune acelaşi lucru despre combaterea infecţiilor capabile să deregleze mecanismul ontogenezei, care este labil în această perioadă.

În gigantismul tumoral se va aplica tratamentul descris la acromegalie: radioterapie pe hipofiză, intervenţie operatoare sau combinarea celor 2 procedee.

O dată gigantismul constituit, vom trata diversele tulburări pe care le poate prezenta bolnavul: diabet, epilepsie, insuficienţă sexuală etc.

Tot în cadrul tratamentului trebuie să considerăm şi problema încadrării sociale a giganţilor, care este deosebit de dificilă îndeosebi pentru femei. Alegerea unei profesiuni corespun-

Scanned with OKEN Scanner

zătoare şi psihoterapia pot ajuta pe acești bolnavi să rezolve situațiile familiale şi sociale dificile create prin gigantism.

Această latură a tratamentului nu trebuie niciodată uitată, pentru că giganții au un puternic complex de inferioritate, cu stări depresive şi obsesive.

MICROSOMIA HIPOFIZARĂ
(nanismul hipofizar, acromicria, infantilismul hipofizar, nanismul hiperhipofizar Parhon)

Există un număr mare de sindrome, caracterizate printr-o insuficientă dezvoltare somatică, datorită unei secreții deficitare a hipofizei anterioare, cauzată fie de o leziune distructivă, fie de o dereglare neuro-hormonală, fie de leziuni ale centrilor excito-secretori hipofizari.

Dezvoltarea insuficientă se exprimă clinic printr-o masă somatică şi o înălțime necorespunzătoare vîrstei şi sexului bolnavului. La aceste tulburări distrofice se mai adaugă în unele forme insuficienta dezvoltare a caracterelor sexuale primare şi secundare, precum şi a activității nervoase superioare.

Microsomia hipofizară poate fi deci caracterizată în grade variabile, prin nanism, hipotrofie ponderală, infantilism sexual şi imaturitate neuro-psihică.

În decursul timpului au fost izolate o serie de sindrome, care au primit denumiri inspirate de semnele dominante ale bolii.

Cu drept cuvînt, Şereşevski (1957) atrage atenția asupra faptului că infantilismul este un simptom comun al gigantismului, nanismului, distrofiei adipozo-genitale şi caşexiei; din această cauză este impropriu să desemneze o categorie clinică.

Trebuie să adăugăm de asemenea că în cadrul sindromelor de insuficiență hipofizară de creştere, infantilismul apare ca unul din simptomele care pot lipsi, aşa cum se întîmplă în nanosomia congenitală sau în acromicrie.

De aceea este mai potrivită denumirea generică de microsomie hipofizară sau de nanism hipofizar, cu un număr de forme clinice. În acest fel se recunoaşte şi se accentuează unitatea patogenică a diverselor sindrome de insuficiență hipofizară somatotropă, în unele cazuri, şi gonadotropă.

În izolarea microsomiei hipofizare apare problema distrofiilor cu etiologie şi patogenie necunoscută, în care insuficiența hipofizară somatotropă participă ca unul din factorii de realizare. Acestei categorii aparțin nanismul primordial sau congenital şi progeria. Aceste sindrome nu pot fi explicate exclusiv prin insuficiența hipofizară, dar nici nu se poate nega participarea adenohipofizei în apariția lor. Este vorba în realitate de sindrome complexe neurohipofizare.

Simptomatologie. Microsomia hipofizară, sau nanismul hipofizar, este caracterizată prin încetinirea sau oprirea creşterii şi a dezvoltării, cu păstrarea proporțiilor corespunzătoare. Din această cauză, un pitic hipofizar pare după vîrsta de 7 ani ca un adult văzut în scară redusă. Această întîrziere sau oprire proporțională a creşterii constituie unul din semnele cele mai caracteristice ale unei microsomii de origine hipofizară.

Prin analogie cu delimitarea gigantismului putem admite existența unui subnanism, în microsomia atenuată, frustă, cuprinzînd adulți, care au o înălțime cuprinsă între limita inferioară a înălțimii normale, 150 cm şi 135 cm, ceea ce reprezintă cu 10% mai puțin din prima. Ar urma ca la un adult între 135 şi 150 cm să fie vorba de un nanism atenuat, un fel de subnanism, iar sub 135 cm, de o microsomie francă.

Oprirea în creştere poate apărea la orice vîrstă în perioada de dezvoltare. Cele mai multe cazuri sînt observate începînd din a doua copilărie, pînă la prepubertate.

Microsomia hipofizară poate fi recunoscută şi la naştere, luînd prin aceasta un caracter congenital. Aceste cazuri se încadrează în microsomia sau nanosomia congenitală, în care individul se va dezvolta cronologic, asemănător cu un individ normal, cu deosebirea că tot procesul se va desfăşura la o scară mai redusă.

În microsomia congenitală, sexualizarea se face la timp, realizîndu-se în perioada adultă un individ cu toate caracterele speciei umane, reduse dimensional.

Scanned with OKEN Scanner

Examenul regional al unui pitic hipofizar va pune în evidență în fiecare segment caracterele generale ale dezvoltării. Oasele și articulațiile sînt scurte și subțiri, cartilajele de creștere rămîn deschise multă vreme, uneori pînă la 30—50 de ani. Ele au caractere hipotrofice, răspunzînd insuficient la stimuli normali osteogenetici.

Capul este mic, cu circumferința redusă, toate apofizele și liniile de inserție sînt șterse. Fața este scurtă, cu slabă dezvoltare a nasului și a bărbiei. Dentiția are numeroase tulburări de conformație, și anume: microdonție, încălecarea dinților prin insuficienta dezvoltare a patului alveolar etc.

Pielea feței este palidă, cu numeroși pistrui, dispuși în zonele suborbitare și lateronazale. După 20—30 de ani apar și pete pigmentare cafenii. Trăsăturile feței sînt atone, cu numeroase cute, dînd împreună cu petele pigmentare o înfățișare de îmbătrînire precoce. Existența acestor caractere distrofice explică înfățișarea acestor bolnavi, la care găsim caracterele infantile alături de semnele unei îmbătrîniri precoce. Acest fenomen arată că procesul de îmbătrînire se desfășoară într-un organism imatur.

Foarte caracteristică este insuficienta dezvoltare a extremităților distale ale membrelor superioare și inferioare. Acest simptom a fost desemnat sub numele de *acromicrie*.

Semnele morfologice de nedezvoltare se regăsesc și la trunchi.

Modificările scheletice foarte caracteristice pot fi puse în evidență prin examenul radiologic. Se constată că zonele epifizo-diafizare de creștere sînt evidente la vîrsta la care ar fi trebuit să fie osificate. Se constată de asemenea o hipotrofie osoasă, iar în zonele vecine, semnele unei osteogeneze insuficiente sau întîrziate. Șaua turcească prezintă modificări de mare intensitate: este mică, cu punte interclinoidiană, cu osteofite, cu calcificări intraselare, cu nedezvoltarea sinusului sfenoidal. Toate aceste modificări arată că hipofiza este hipotrofică sau că în regiunea selară a existat într-o perioadă anterioară o inflamație (osteofitoză, calcificări etc.).

În cazurile de nanism hipofizar datorite tumorilor intraselare apar modificări caracteristice, cum ar fi creșterea de volum a șeii turcești, balonizarea selară, fracturarea lamei patrulatere, ruperea podelei selare etc.

Prin examenul radiologic se pun de asemenea în evidență tulburări de osificare și în oasele scurte sau plate, cum apar la mînă și craniu.

Microsomia se însoțește de microsplanhnie, după cum macrosomia acromegalică se însoțește de o splanhnomegalie.

Un loc deosebit de important îl ocupă gradul de dezvoltare al sistemului nervos central. După observațiile noastre, în microsomia hipofizară există tulburări în activitatea nervoasă superioară; sînt mai puțin evidente în domeniul intelectual, dar apar în intensitatea proceselor de excitație, de inhibiție și a relațiilor dintre aceste procese.

Impresia noastră este că acești bolnavi au o predominanță a inhibiției, sînt depresivi, au un puternic sentiment de inferioritate, au manifestări de labilitate vegetativă, cu dereglări variate.

O bogată semeiologie poate fi culeasă din domeniul aparatului sexual. Denumirea de infantilism hipofizar este bazată pe punerea în primul plan a distrofiei sexuale. În aceste cazuri există o întîrziere sau o oprire în dezvoltarea organelor sexuale primare, accesoriu și a celor secundare. La băieți, testiculii sînt atrofici, penisul este necorespunzător vîrstei ca dimensiuni, scrotul are caractere hipotrofice infantile, spermatogeneza nu apare.

La fete areolele mamare rămîn infantile, vulva nu se dezvoltă, mamelele rămîn rudimentare, menstra nu apare. Aceste caractere de infantilism sexual apar cu toată pregnanța în perioada de maturație sexuală și sînt mai puțin evidente sub vîrsta de 10—12 ani.

Bolnavul de nanism hipofizar cu infantilism nu are pubertate sau o face schițat și disociat, neatingînd niciodată nivelul normalului.

Scanned with OKEN Scanner

Infantilismul somatic se însoţeşte de un infantilism în domeniul sexual al activităţii nervoase. Întreg lanţul de reflexe, legat de activitatea sexuală la cele 2 sexe nu apare. Băieţii nu au erecţii, ejaculaţii, sînt lipsiţi de interes şi impulsuri sexuale; la fete se constată fenomene analoge.

Trebuie să observăm totuşi că prin educare, prin adaptare şi imitaţie, prin apariţia fenomenelor de compensare, bolnavii cu nanism pituitar infantil manifestă interes şi atitudini în domeniul activităţii sexuale. Deseori aceşti bolnavi solicită tratamente pentru înlăturarea insuficienţei sexuale.

Sînt însă şi cazuri de nanism hipofizar care nu se însoţesc de infantilism sexual. Acestei categorii îi aparţin microsomia congenitală şi nanismul hiperhipofizar Parhon.

Într-un număr de cazuri apar semnele unei tumori hipofizare, trădate prin modificări selare, de calotă craniană, de cîmp vizual etc. La aceşti bolnavi găsim şi celelalte semne binecunoscute ale tumorilor intracraniene: cefalee supraorbitară sau bitemporală, ameţeli, vărsături, pierderea vederii, stări confuze etc.

Tulburările metabolice sînt diferite şi variabile ca intensitate, după mărimea leziunilor neuro-hipofizare. Consumul de oxigen este scăzut: acţiunea dinamică specifică este şi ea scăzută sau absentă. În numeroase cazuri de infantilism hipofizar am observat constant o scădere a acţiunii dinamice specifice (Milcu şi Pitiş).

Cel mai frecvent este tulburat metabolismul glucidic; au fost observaţi nanici hipofizari cu prediabet sau diabet, dar şi unii cu manifestări hipoglicemice. S-a observat şi apariţia unui diabet insipid. În cazurile de coexistenţă a unui nanism cu diabet insipid, trebuie să diferenţiem cazurile în care poliuria insipidă apare în copilărie şi tulbură dezvoltarea, de cazurile în care nanismul apare într-o etapă şi diabetul insipid în anii următori.

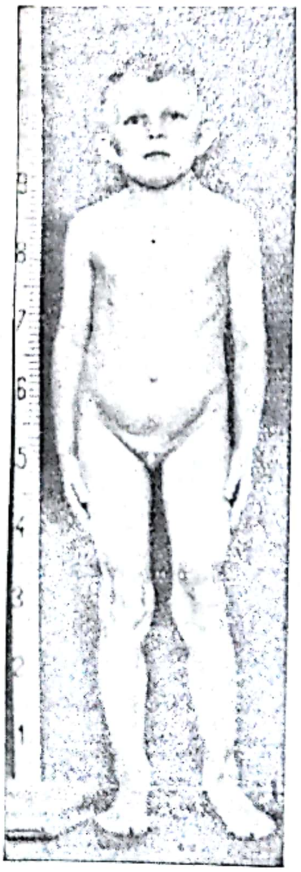


Fig. 99 — Nanism cu infantilism hipofizar prin leziune traumatică selară la vîrsta de 9 ani (col. personală).

Tulburările în activitatea nervoasă superioară depind de caracterul leziunii. S-au observat bolnavi cu o inteligenţă normală, dar şi cazuri cu grade diferite de debilitate mintală. Această ultimă situaţie o întîlnim în nanismul cu tumoare hipofizară, cu sifilis congenital şi hidrocefalie.

Formele clinice ale microsomiei hipofizare pot fi diferenţiate după criteriul păstrării proporţiilor, aşa cum a propus Şereşevski (1957), sau după existenţa infantilismului sexual. De fapt, existenţa unui grad mai mult sau mai puţin accentuat de infantilism sexual conduce la perturbarea proporţiilor.

Nanismul hipofizar cu infantilism corespunde formei tipice a sindromului (fig. 99).

Nanismul lipodistrofic este o altă formă clinică a nanismului hipofizar, în care înălţimea redusă şi infantilismul se însoţesc de obezitate. De fapt este vorba de un sindrom adipozo-genital apărut la un pitic (fig. 100).

Nanismul esenţial se diferenţiază de nanismul congenital prin faptul că copilul se naşte cu greutatea şi dimensiunile normale, iar în cursul dezvoltării, creşterea îşi pierde viteza corespunzătoare şi apare rămînerea în urmă sau chiar oprirea creşterii. Ca şi nanismul congenital, pubertatea poate apărea la timp. În unele cazuri se diferenţiază cu greu de nanismul acromicric.

Nanismul acromicric se referă la acele cazuri în care deficitul statural este mai puţin accentuat; în schimb se observă o slabă dezvoltare a extremităţilor. Capul acestor bolnavi este mic (microcefalia este frecventă); faţa este redusă în toate dimensiunile; mandibula este adesea hipoplazică, cu retrognatism; cartilajele de creştere persistă timp îndelungat; în unele cazuri s-au observat semne de infantilism sexual, în altele acestea au lipsit.

Scanned with OKEN Scanner

Nanismul acromicric este caracterizat prin apariţia întîrzierii în dezvoltare în perioada prepubertară. În acest fel nu se realizează creşterea somato-ponderală corespunzătoare acestei perioade. În schimb începe să se desfăşoare normal procesul de maturaţie sexuală.

Patogenic, această distrofie se datoreşte unei insuficienţe a hormonului de creştere, cu normalitatea gonadotropilor.

Nanismul acromicric se apropie de nanismul hipofizar esenţial şi se confundă cu el, dacă sindromul a început în perioada prepubertară.

În ceea ce ne priveşte credem că de fapt nanismul acromicric este o modalitate cronologică a nanismului esenţial.

Nanismul acromicric se poate asocia cu diabet insipid, cu diabet zaharat, cu obezitate şi retenţie apoasă, cu idioţie, cu epilepsie etc.

Nanismul hipofizar cu pubertate precoce este o altă formă a nanismului, care a fost semnalată de C. I. Parhon în 1929. La aceşti bolnavi, pubertatea apare mai devreme şi se instalează cu mare intensitate, provocînd închiderea cartilajelor de creştere. Distrofia apare în perioada pubertară, de aceea deficitul staturo-ponderal este mult mai redus în raport cu celelalte forme de nanism hipofizar.

Această formă clinică are foarte multe semne comune cu nanismul acromicric şi cu pubertatea precoce idiopatică. Sînt necesare noi observaţii pentru o mai precisă delimitare a acestor afecţiuni.

Fig. 100 — Nanism cu infantilism hipofizar, probabil carenţial (bolnavă în vîrstă de 15 ani, 109 cm înălţime, 19 kg, corespunde vîrstei de 5—6 ani) (col. Inst. Endocr.)

Evoluţia clinică a unui nanism hipofizar este diferită, după forma clinică şi factorul etiologic. În general această boală are o evoluţie cronică, determinată în bună parte de caracterul tumoral sau netumoral al distrofiei. Existenţa unei tumori grăbeşte sfîrşitul acestor bolnavi. Un efect asemănător îl au infecţiile intercurente şi îndeosebi tuberculoza.

Diagnosticul în nanismul hipofizar se face pe baza semnelor fundamentale ale unei microsomii hipofizare: oprirea creşterii somato-ponderale, cu infantilism sexual, sau cu sexualizare normală sau chiar precoce şi prezenţa semnelor de tumoare hipofizară sau a semnelor de vătămare hipotalamică.

Pentru fiecare formă clinică se vor utiliza semnele caracteristice, care au fost descrise în capitolul respectiv.

Diagnosticul diferenţial al nanismului hipofizar se face îndeosebi cu nanismele datorite leziunilor endocrine, altele decît hipofizare şi cu cele datorite leziunilor localizate în sistemul nervos central sau în viscere.

Nanismul congenital sau primordial este caracterizat prin recunoaşterea tulburărilor de dezvoltare chiar de la naştere. În aceste cazuri, nou-născutul are dimensiuni şi greutate cu mult sub normal.

Aceşti pitici congenitali se dezvoltă lent, păstrînd în permanenţă o întîrziere faţă de dimensiunile normale ale vîrstei şi sexului. Proporţiile acestor pitici sînt armonioase, astfel că li se potriveşte pe deplin comparaţia cu un adult văzut la scară redusă. Organele sexuale sînt normale, ca şi funcţiile lor. Femeile au menstre normale, bărbaţii au o spermatogeneză activă. S-au citat cazuri de pitici care au fecundat şi au avut descendenţi. S-au descris observaţii de nanism congenital cu caracter familial.

Oricare ar fi factorii care pot interveni în apariţia acestui nanism, participarea hipofizei este totuşi mai mult decît probabilă.

Nanismul senil sau progeria a fost întrezărit de Hutchinson în 1886 şi descris prima dată de Gilford, în 1904. Este o afecţiune rară, care apare la cîţiva ani după naştere la un copil care s-a născut sănătos. O dată cu oprirea creşterii staturale şi ponderale apar modificări de tip senil: pielea devine flască şi foarte cutată, apar pete pigmentare de culoare cafenie, ca la bătrîni, ţesutul adipos dispare; părul capului şi al sprîncenelor cade sau apare o canîţie precoce; arterele superficiale devin vizibile.

Pubertatea nu apare la aceşti bolnavi. Cu timpul se produc deformări ale coloanei vertebrale sau ale diverselor articulaţii, la nivelul cărora apare un reumatism deformant. Epifizele se închid

de timpuriu, în schimb fontanelele persistă, iar suturile rămîn fibroase; în schelet apare osteoporoză.

Examenul biochimic făcut în unele cazuri a indicat o creştere a colesterolemiei, cu slabe modificări ale fosforului şi calciului. Aceşti bolnavi mor de timpuriu (la 18 ani în cazul lui Gilford).

Nanismul Sfinx, descris de Şereşevski în 1925, este caracterizat prin nanism puţin accentuat, proporţionat, infantilism sexual, facies de trăsături mature, gît scurt, cu 2 cute laterale cutaneo-musculare, dezvoltare gigantică a degetului mare de la mînă şi picior, *cubitus valgus*.

Evident este vorba de un sindrom cu participare endocrină, dar nu exclusiv endocrin.

Nanismul tiroidian este caracterizat prin prezenţa semnelor de mixedem şi prin grave tulburări în activitatea nervoasă superioară.

Nanismul rahitic este caracterizat prin proeminenţa caracteristică a oaselor, membrele inferioare sînt încurbate în paranteze, apar „mătăniile" costale, abdomenul este proeminent, iar ca semne umorale remarcăm: hiperfosfatemia, hipocalcemia etc.

Nanismul acondroplazic este un nanism disproporţionat, cu brahimelie, cu cap mare şi nas înfundat, cu o bună sexualizare, cu absenţa tulburărilor endocrine, atît de numeroase în nanismul hipofizar.

Nanismul pottic este caracterizat prin scăderea înălţimii datorită cifozei, cu scurtarea consecutivă a coloanei vertebrale. În aceste cazuri, problema diagnosticului diferenţial s-ar putea pune numai dacă leziunile vertebrale apar în perioada infantilă sau prepubertară.

Nanismul prin macrogenitosomie precoce, suprarenală sau epifizară, prezintă şi semnele unei tumori pineale sau suprarenale. Anamneza ne indică o perioadă trecătoare de exces staturo-ponderal la începutul sindromelor, urmată de încetarea creşterii, precum şi semnele unei maturaţii sexuale precoce.

Diagnosticul diferenţial cu aceste sindrome se pune îndeosebi cu nanismul acromicric şi cu nanismul cu pubertate precoce.

Nanismul lipodistrofic trebuie diferenţiat de sindromul adipozo-genital prin oprirea creşterii în înălţime, care nu este tulburată sau este chiar exagerată în sindromul Babinski-Fröhlich.

Nanismul visceral are diverse forme: cardiac, renal şi intestinal, fiecare fiind caracterizată prin existenţa unui sindrom organic bine determinat.

În *nanismul cardiac* există o cardiopatie congenitală sau dobîndită. Stenoza mitrală este leziunea cea mai frecvent întîlnită, de aceea se vorbeşte mai curînd de un nanism mitral, decît de un nanism cardiac. Nanismul apare şi în legătură cu malformaţiile congenitale ale inimii: boala Roger, persistenţa canalului arterial etc. În nanismul cardiac, insuficienta dezvoltare staturo-ponderală depinde şi de epoca cînd apare cardiopatia, fiind cu atît mai accentuată, cu cît aceasta este mai timpurie.

La bolnavii cu nanism şi infantilism prin cardiopatie, organele genitale sînt uneori mulţumitor dezvoltate, alteori cu grade variabile de infantilism.

În *nanismul renal* se găsesc semnele unei insuficienţe cronice azotemice, însoţită rareori de hipertensiune. Bolnavii au polidipsie şi poliurie, uşoară albuminurie. Modificările oaselor sînt tardive, toleranţa la azotemie este foarte bună.

Sindromul are o evoluţie lentă. Semnele umorale sînt caracteristice, îndeosebi retenţia de uree, de azot neprotidic, acid uric şi creatinină, asociată cu creşterea fosforului şi scăderea calciului.

Nanismul intestinal sau boala celiacă este o afecţiune rară. Apare în prima copilărie, cel mai frecvent între 8 luni şi 2 ani, la copii sănătoşi sau supuşi la regimuri greşite, hrăniţi la sîn sau artificial.

Aspectul bolnavului este caracteristic, el prezentînd: torace turtit şi slab, abdomen mărit şi moale, membre subţiri, aspect caşectic, hipotonie musculară, fenomene de tetanie şi îndeosebi scaunele în cantitate mare, moi şi păstoase, care pot ajunge la 400—1 000 g pe zi (normal 60—100 g). Acest ultim semn este simptomul esenţial al nanismului intestinal.

Tulburările în digestia intestinală conduc la o pierdere a fosforului şi a calciului, cu un bilanţ negativ. În acelaşi timp apar hipocalcemie şi hipofosforemie, care constituie semnele umorale caracteristice ale bolii.

Aceste grave tulburări metabolice determină oprirea în creşterea staturală, cu apariţia unui nanism.

Etiologie. Etiologia nanismului hipofizar se poate rezuma la factorii tumorali, infecţioşi, toxici şi traumatici (fig. 101), capabili să vatăme hipofiza anterioară sau centrii nervoşi cortico-subcorticali care intervin în secreţia hormonilor hipofizari.

În encefalite se produc leziuni în centrii secretori hipofizari din hipotalamus.

Scanned with OKEN Scanner

Tumorile hipofizare şi traumatismele produc mai frecvent nanismul cu infantilism, ceilalţi agenţi determinînd celelalte forme de nanism hipofizar. Glioamele, meningioamele şi adenomul cromofob sînt tumorile cele mai frecvente.

În numeroase cazuri, etiologia nu a putut fi precizată.

Morfopatologie. În nanismul hipofizar, morfopatologia este diferită, după forma clinică. Se poate vorbi de leziuni în zona neuro-hipofizară şi de leziuni periferice în glande şi ţesuturi. Tumorile distructive ale hipofizei au provocat foarte frecvent un nanism hipofizar cu infantilism. Au fost descrise cazuri cu tumori chistice, îndeosebi cranio-faringioame. Şi alte tumori pot produce — mai rar — nanism cu infantilism hipofizar: epitelioame, sarcoame, angioame, glioame, chisturi parazitare, xantomatoza juxta-hipofizară şi metastazele canceroase.

Demonstrative sînt cazurile necropsiate, care arată marea frecvenţă a tumorilor în geneza nanismului hipofizar cu infantilism.

Infecţiile care pot interveni în apariţia unui nanism hipofizar sînt sifilisul, mai rar tuberculoza, sau unele boli infecţioase şi îndeosebi encefalita epidemică. În acest ultim caz apar în special tulburări infundibulo-hipofizare.

Traumatismele bazei craniului pot provoca o insuficienţă hipofizară prin hemoragii infundibulo-hipofizare, prin ruperea tulpinii. Am observat un caz cu pătrunderea unui glonţ în şaua turcească şi distrugerea consecutivă a hipofizei.

Scleroza atrofică a hipofizei se regăseşte în caşexia hipofizară şi în multe forme de nanism cu infantilism şi caşexie. Glanda scade mult de volum, ajungînd la 0,10—0,30 g, redusă la un fragment invadat de ţesut fibros.

În general, leziunile neuro-hipofizare în nanismul hipofizar sînt puţin cunoscute. În unele forme, cazurile necropsiate sînt extrem de rare.

Leziunile ţesuturilor şi organelor periferice sînt puţin cunoscute, cu excepţia structurilor infantile ale formei de nanism cu infantilism. În aceste cazuri există un infantilism de structură al tractului genital şi al organelor sexuale primare.

Fig. 101 — Nanismul lipodistrofic (bolnav în vîrstă de 14 ani, 110,3 cm înălţime, 22,6 kg) (corespunde vîrstei de 6 ani). (Col. Inst. Endocr.)

Patogenie. În nanismul hipofizar, patogenia a fost în bună parte clarificată cu ajutorul endocrinologiei experimentale. Într-adevăr, hipofizectomia practicată la animalele în dezvoltare a fost urmată de oprirea în creştere, de un infantilism genital şi de atrofia tiroidei şi a suprarenalelor (Cushing, Aschner).

În 1927, Smith a realizat, la şobolanul infantil, contraproba experimentală cu ajutorul hormonului de creştere. Hipofizectomia a oprit creşterea, iar implantarea de hipofiză anterioară a provocat reluarea acesteia. Aceste cercetări arată că nanismul hipofizar cu infantilism se datoreşte unei insuficiente secreţii a hormonului de creştere şi a hormonului gonadotrop.

Situaţia contrară din gigantism şi acromegalie şi obţinerea experimentală cu ajutorul hormonului de creştere a acestor două boli confirmă această interpretare.

Insuficienta secreţie de hormon de creştere, datorită unei hipoplazii acidofile, se verifică şi prin apariţia nanismului la şoarecii pitici. La aceste animale, celulele acidofile lipsesc din hipofiză.

S-a susţinut că etiologia şi patogenia nanismului congenital şi esenţial sînt necunoscute. În realitate este vorba probabil de o insuficienţă hipofizară acidofilă, care apare încă din timpul vieţii intrauterine sau curînd, în copilărie. Se ştie că pot apărea insuficienţe endocrine periodice, prin epuizare. Provocarea acestor stări de epuizare prin infecţii şi intoxicaţii ale centrilor nervoşi care comandă secreţia hipofizară sau ale parenchimului hipofizar pot explica apariţia nanismului primordial, congenital sau acromicric.

De fapt trebuie să considerăm în apariţia acestor distrofii rolul însemnat care revine leziunilor centrilor nervoşi excito-secretori ai hipofizei anterioare sau dereglării mecanismelor neuro-hipofizare, care asigură normalitatea hipofizocriniei.

Scanned with OKEN Scanner

Această posibilitate o considerăm probabilă în apariţia nanismului acromicric şi în nanismul cu pubertate precoce.

În toate formele de nanism este posibilă şi intervenţia leziunilor vaselor care asigură irigaţia centrilor nervoşi vegetativi şi ai hipofizei.

Apariţia fenomenelor de insuficienţă periferică de creştere se datoreşte absenţei sau prezenţei în cantitate redusă a hormonului de creştere. Ca urmare, osteogeneza encondrală şi subperiostală nu se mai produce, ca şi întregul proces plastic de reparaţie a ţesuturilor uzate şi de creştere a celor în curs de dezvoltare.

Pubertatea precoce sau apariţia la timp normal a maturaţiei sexuale arată că secreţia de gonadotrop nu este modificată, ceea ce presupune o atingere electivă a centrilor cromofilosecretori ai hipofizei. Se pune de asemenea în discuţie participarea funcţiei trofice a sistemului nervos în răspunsul ţesuturilor periferice la hormonul de creştere. O problemă asemănătoare a fost discutată în legătură cu patogenia acromegaliei şi gigantismului.

Tratamentul are unele indicaţii comune în oricare formă clinică a microsomiei hipofizare şi altele proprii fiecăreia.

Profilaxia este posibilă în categoriile clinice unde etiologia şi patogenia sînt mai bine cunoscute; ea este insuficientă sau imposibilă dacă această condiţie nu este îndeplinită; astfel, nu putem face o profilaxie a nanosomiei congenitale şi a progeriei, dar este posibilă profilaxia nanismului de origine inflamatoare sau toxică. În asemenea cazuri se pune problema înlăturării factorilor capabili să tulbure dezvoltarea organismului, creînd sindromul microsomic-acromicric.

Un rol principal în aceste cazuri îl are terapeutica bine condusă a tuturor bolilor sau intoxicaţiilor cronice care apar la copii şi sînt capabile prin intensitatea şi durata lor să tulbure creşterea.

Tratamentul curativ va fi condus pe baza a 3 principii directoare: a înlăturării factorilor care vatămă sau deregleză sistemul neuro-hipofizar, a administrării unui număr de substanţe asimilatoare, stimulante ale creşterii, cu caracter substitutiv hormonal sau nespecific şi a aplicării unui complex de măsuri de cruţare, pentru a permite ca organismul deficitar să poată recupera întîrzierea în dezvoltare.

Aplicarea măsurilor care decurg din aceste directive poate da rezultate mulţumitoare în formele de microsomie dobîndită şi mediocre în cele congenitale sau apărute de timpuriu. Oricare ar fi forma clinică a nanismului hipofizar, trebuie să tratăm cu mijloacele terapeutice generale infecţiile cronice: sifilisul, tuberculoza, precum şi sechelele acestora.

Dacă nanismul hipofizar este provocat de o tumoare hipofizară, se va aplica tratamentul chirurgical sau radioterapic.

Pentru stimularea creşterii este necesar să folosim în primul rînd hormoni, vitamine şi diverse alte mijloace.

Hormonul de creştere poate fi administrat în asociaţie cu o medicaţie adjuvantă, aşa cum va fi indicat în acest capitol; dacă nu se obţine în 6—12 luni un răspuns, este inutil să continuăm.

Ca un supleant al hormonului de creştere s-au preconizat implantele de hipofiză de viţel sau de triturat hipofizar penicilinat.

Administrarea de triturat de hipofiză, la intervale de 2 luni, a dat rezultate mulţumitoare. Implantele intramusculare şi epiploonice de hipofiză de viţel nu au fost eficace, aşa cum rezultă din observaţiile făcute în Institutul de endocrinologie.

Recent a fost inaugurată o tehnică nouă de transplantare a hipofizei pe pedicul vascular de către Gniloribov. Se recoltează hipofiză de la cadavru, după controlul reacţiei Bordet-Wassermann şi al grupei sanguine şi se transplanteză pe artera humerală a braţului sting. Acest tratament aplicat la 11 bolnavi, dintre care la 4 s-au folosit hipofize conservate, a fost urmat de ameliorări remarcabile. Această tehnică este similară cu aceea a transplantului pe carotidă efectuat de Kubany.

Scanned with OKEN Scanner

În ambele modalităţi am avut ocazia să observăm apariţia unor fenomene alergice la implantarea repetată sau la simpla ingestie de carne.

Însuşindu-ne observaţiile recente, referitoare la relaţia farmacodinamică dintre hormonul de creştere şi pancreasul insular, trebuie să acordăm tratamentului cu insulină un loc de prim plan. Insulina este un excelent stimulator al creşterii. Observaţiile noastre ne-au arătat că prin administrarea acestui hormon în doze mici, 3—5 u. pe zi, în serii de 15 zile tratament şi 15 zile pauză, se pot obţine rezultate mulţumitoare.

În nanismul hipofizar se pot administra şi doze foarte mici de tiroidă (1—2 cg glandă uscată), în perioade scurte de timp (3—4 zile pe săptămînă). Aceste doze pot fi crescute în cazul în care există şi semne de insuficienţă tiroidiană.

Am obţinut rezultate mulţumitoare într-un număr de cazuri prin administrarea unui extract protidic din timus de viţel.

Tratamentul nu poate fi apreciat într-un sens sau altul decît după o aplicare de minimum 6 luni.

Este bine să se administreze şi vitaminele care intervin în troficitatea epiteliilor şi a ţesuturilor conjunctive, ca: vitamina A, D, C şi B.

Administrarea vitaminelor indicate nu urmăreşte înlăturarea unei eventuale avitaminoze, ci o stimulare trofică asimilatoare. Pentru aceasta trebuie să depăşim raţia vitaminică minimă necesară, prin administrarea lor în cantităţi mari: vitamina A, 20 000 u. pe zi, vitamina D, 15 mg pe lună, vitamina C, 100—500 mg pe zi etc.

În asemenea condiţii, administrarea va fi periodică, fără a depăşi 15—20 de zile pe lună. Este preferabil să nu fie administrate toate concomitent, ci pe grupe, cum ar fi A+D şi B + C.

În nanismul cu pubertate precoce este necesar să administrăm hormon sau extracte de epifiză sau timus inhibitoare ale sexualizării precoce.

Şi aceşti hormoni vor fi administraţi în serii repetate, timp de 1—3 ani, pînă la obţinerea concordanţei dintre vîrsta calendaristică şi cea biologică.

În nanismul cu infantilism sexual se va începe tratamentul corector al deficienţei genitale numai după ce vom obţine o creştere staturală şi ponderală apropiată de aceea corespunzătoare vîrstei.

Tratamentul de maturaţie sexuală se va face cu gonadotropi (serii a 10 injecţii de 500 u., cu o pauză de 20—30 de zile) sau cu hormoni sexuali. În acest ultim caz se va întrebuinţa pentru băieţi testosteronul, în doze de 10 mg la 2—4 zile, în serii de 10—15 injecţii, cu o pauză egală de timp şi repetare pînă la obţinerea rezultatelor dorite. La fete se administrează serii complete de foliculină a 100 000—200 000 u. şi 20—40 mg de progesteron.

Este bine să reamintim cu această ocazie că hormonii sexuali, îndeosebi testosteronul în doze mici, au o acţiune asimilatoare pozitivă, cu formare de masă tisulară. Din această cauză se poate obţine cu ajutorul acestora şi o stimulare a dezvoltării, mai ales în perioda de început a tratamentului.

Măsurile de protecţie a acestor bolnavi distrofici au o mare importanţă pentru reuşita tratamentului endocrin. Este necesar ca piticii hipofizari să nu fie supuşi la eforturi fizice sau intelectuale şi să evite oboseala, surmenajul; să li se asigure condiţiile de igienă individuală şi generală, să aibă un regim alimentar echilibrat energetic şi vitaminic, să fie feriţi de contagiuni şi epidemii sezoniere de gripă, boli congestive etc.

Organismul acestor bolnavi se găseşte în relaţie cu mediul, la limita inferioară a posibilităţilor de compensare şi apărare. Orice solicitare în plus se repercutează defavorabil asupra procesului de creştere, care se desfăşoară în condiţii insuficiente.

Ansamblul măsurilor terapeutice indicate poate remedia intensitatea microsomiei hipofizare; totuşi, în majoritatea cazurilor rezultatele sînt mediocre din cauze multiple, printre

care pot fi citate: caracterul grav al distrofiei în unele forme clinice, aplicarea tardivă a tratamentului, lipsa de perseverenţă a bolnavului şi a medicului, precum şi lipsa medicaţiei necesare la momentul oportun.

Din această cauză, efortul terapeutic în microsomia hipofizară trebuie să se îndrepte în viitor îndeosebi spre profilaxie. Aceasta nu va fi însă posibil fără o cunoaştere mai precisă a etiologiei şi a patogeniei acestei distrofii complexe.

CAŞEXIA HIPOFIZARĂ

(boala Simmonds, sindromul Sheehan, caşexia cerebro-hipofizară Şapiro, distrofia *maranto-genitalis* Şereşevski)

Este o boală neuro-endocrină, datorită insuficienţei totale a hipofizei anterioare.

Simptomatologie. Începutul bolii este insidios, iar evoluţia ulterioară este cronică, desfăşurîndu-se în unele cazuri timp de mai multe decenii.

Fig. 102 — Caşexie hipofizară cu diabet insipid postencefalitic (Obs. G. Marinescu şi C. I. Parhon) (din Manualul de endocrinologie, vol. I, de C. I. Parhon, M. Goldştein şi Şt. M. Milcu, 1932).

Din cercetarea anamnezei în diversele cazuri cunoscute reiese că anorexia, slăbirea şi tulburările ovariene sau testiculare pot fi considerate ca simptome de început ale bolii.

În perioada de deplină constituire, morfologia, troficitatea şi funcţiile marilor aparate şi sisteme sînt profund tulburate. Examenul clinic pune în evidenţă numeroase tulburări subiective şi obiective în tot organismul.

Pierderea accentuată şi progresivă în greutate este unul din simptomele caracteristice. Slăbirea este generalizată şi totuşi inegală regional. Grăsimea feţei dispare în primul rînd, apoi a jumătăţii superioare a corpului, în cele din urmă a coapselor. Procesul de topire a părţilor moi cuprinde şi masele musculare.

Tulburările trofice ale tegumentelor şi anexelor (părul, unghiile) sînt numeroase.

Pierderea masivă în greutate, pînă la aspectul de mumie (fig. 102), intensitatea şi multiplicitatea tulburărilor trofice citate dau bolnavului înfăţişarea unei îmbătrîniri precoce şi marantice. Nu rareori habitusul arată o disociaţie de zeci de ani între vîrsta calendaristică şi cea biologică.

Pierderea masei organice nu se limitează la ţesutul muscular şi adipos; organele scad de asemenea în greutate şi volum. Se instalează o splanhnomicrie generalizată, care se poate verifica radiologic sau necroptic.

Scăderea în greutate lipseşte sau este moderată în sindromul Sheehan.

Mecanismul slăbirii în caşexia hipofizară nu este suficient lămurit. Pierderea progresivă în greutate se datoreşte, pe de o parte, lipsei de hrană şi insuficienţei hormonilor glan-

dotropi, îndeosebi a corticotropului, tireotropului şi gonadotropilor, care conduc la insuficienţa hormonilor steroizi metabolici ai corticosuprarenalei şi gonadelor.

Rolul lipsei de hrană a fost dovedit şi prin faptul că în anorexia psihopatică şi în foametea provocată de război şi în lagărele de concentrare s-a obţinut un tablou asemănător cu acela al caşexiei cerebro-hipofizare.

Tulburările gastro-intestinale ocupă un loc deosebit în tabloul clinic al caşexiei cerebro-hipofizare. Bolnavii refuză alimentaţia, au o repulsie pentru hrană. Se plîng de dureri abdominale, însoţite uneori de vărsături şi sînt constipaţi.

Examenele sucului gastric relevă o hipo- sau anaciditate, influenţată în bine de tratamentul hipofizar. Examenul radiologic pune în evidenţă hipotonia, scăderea morbidităţii şi ptoza diverselor segmente ale tractului digestiv.

Insuficienţa morfologică şi funcţională a tractului genital nu lipseşte niciodată. La femei se observă dispariţia precoce a menstrei, însoţită de atrofia uterului, a ovarelor şi a glandelor mamare. La bărbat are loc atrofia testiculilor, cu oligo- sau azoospermie, atrofia glandelor anexe şi a penisului, ajungîndu-se la impotenţă. La ambele sexe se produc dispariţia caracterelor sexuale secundare şi sterilitate.

Tulburările cardio-vasculare sînt destul de numeroase în caşexia cerebro-hipofizară. Bolnavii au un puls lent şi de mică amplitudine, sînt hipotensivi, cu o maximă de 60—80 mm Hg şi o minimă de 30—40 mm Hg. Pulsul este bradicardic (50—60 de pulsaţii/minut) şi microsfigmic.

Radioscopia pune în evidenţă o inimă mică.

La proba de efort, tensiunea scade şi mai mult, fără creşterea corespunzătoare a frecvenţei pulsului. Tulburările cardio-vasculare explică de ce bolnavii au ameţeli, vîjîieli în urechi, lipotimii şi stări de colaps.

În legătură cu mecanismul acestor tulburări se ştie din cercetările lui Paulescu (1907) şi ale lui Cushing şi alţii că extirparea hipofizei este urmată de hipotensiune şi bradicardie.

Sistemul nervos central este adînc interesat în caşexia cerebro-hipofizară. Bolnavii au semne care trădează o diminuare a excitabilităţii nervoase: scăderea reflexelor osteotendinoase şi a celor pupilare, adinamie, astenie, tendinţă la somnolenţă. În unele cazuri, somnolenţa este aşa de accentuată, încît Pende a vorbit de o formă letargică a caşexiei hipofizare. De fapt, somnolenţa nu poate fi explicată numai prin leziunea hipofizară fără interesarea nucleilor ventriculului al III-lea şi fără difuzarea inhibiţiei în scoarţa cerebrală. Somnolenţa a fost însă influenţată în bine de tratamentul hipofizar, în cazurile fără tumoare.

În caşexia hipofizară a fost observată apariţia a numeroase manifestări psihopatice, care trădează dezorganizarea gravă a activităţii nervoase superioare: confuzii mentale, halucinaţii, melancolie, alternanţă de excitaţie şi depresiune, delir.

Malkina şi Arhanghelski au atras atenţia asupra tulburărilor psihice de tip asteno-depresiv, cu labilitate emoţională accentuată, irascibilitate şi negativism.

În cazurile cu tumoare cerebrală pot apărea semnele binecunoscute de localizare şi hipertensiune intracraniană: cefalee, vărsături, tulburări vizuale, modificarea fundului de ochi etc.

Tulburările metabolice sînt numeroase şi de mare interes. Bolnavii sînt dezhidrataţi şi oligurici, bula de edem se resoarbe cu rapiditate, ingestia de apă este urmată de o retenţie masivă (proba de încărcare).

Metabolismul bazal este intens scăzut, atingînd valori chiar mai mici decît cele întîlnite în mixedem (este cuprins între —10 şi —50%).

Nu trebuie să uităm că această scădere se găseşte şi în carenţele alimentare prelungite. Scăderea metabolismului bazal se datoreşte — cel puţin în parte — reducerii sau dispariţiei tireotrofinei hipofizare.

Scanned with OKEN Scanner

Acţiunea dinamică specifică a fost găsită crescută în caşexia hipofizară. Acest fapt ne arată că hipofiza nu are rolul ce i-a fost atribuit în acest fenomen. În caşexia hipofizară, metabolismul glucidelor este profund modificat. Glicemia de obicei este cuprinsă între 60 şi 80 mg%. În rare cazuri şi numai în stările incipiente a fost găsită normală.

Este caracteristic faptul că bolnavii cu o glicemie atît de scăzută nu au manifestări hipoglicemice. Sensibilitatea lor la insulină este foarte accentuată, de aceea administrarea acestui hormon în caşexia hipofizară trebuie făcută cu mare prudenţă, pentru că la doza de 5—10 u. insulină poate apărea un şoc hipoglicemic.

Proba la insulină dă o hipoglicemie intensă şi prelungită.

Colesterolul sanguin a fost găsit normal sau crescut. Au fost observate cazuri cu calciu normal, dar nu rareori cu hipocalcemie.

Eliminările hormonilor 17-cetosteroizi şi 11-oxisteroizi, ca şi ale foliculostimulinei, sînt scăzute. În sînge apare o scădere a iodului protidic hormonal. Eozinopenia, după 25 mg de corticotrop, este redusă.

Evoluţie. Este variabilă, după natura procesului distructiv. O evoluţie rapidă de cîteva săptămîni a fost observată mai rar, în schimb s-au întîlnit cu mare frecvenţă formele cronice prelungite. Au fost citate cazuri cu evoluţie de 25 de ani (Fahr), de 40 de ani (Cameron) etc.

Un factor evolutiv, care intervine în evoluţia şi gravitatea bolii, este gradul de intensitate a leziunilor corticosuprarenalei.

Caşexia hipofizară se poate asocia cu un număr de sindrome sau boli metabolice sau distrofice. Relativ mai frecvent a fost observată caşexia hipofizară asociată cu diabetul insipid, cu parkinsonismul postencefalitic, cu infantilismul hipofizar, cu sclerodermia.

Un loc aparte trebuie să acordăm caşexiei hipofizare, care apare în stadiile ultime ale diverselor boli hipofizare, cum sînt acromegalia, gigantismul, diabetul insipid, sindromul adipozo-genital, tumoral etc.

Formele clinice prezintă un interes deosebit din punct de vedere practic pentru diagnosticul şi prognosticul acestei boli, care poate fi confundată cu diverse afecţiuni, în care hipofiza este interesată simptomatic.

Insuficienţa hipofizară se poate prezenta sub grade diferite de intensitate. De la formele fruste pînă la caşexia gravă pot exista toate posibilităţile clinice.

Formele uşoare răspund favorabil la tratament şi uneori se vindecă spontan. La femei, vindecarea poate fi grăbită de apariţia unei noi sarcini, cu condiţia ca naşterea să fie normală. Fenomenul invers se produce dacă la naştere au loc hemoragii şi stări de colaps.

Forma post partum a caşexiei hipofizare a fost descrisă în 1939 de către Sheehan. Această formă clinică apare la femeile care în timpul naşterii au hemoragii grave sau stări de colaps. Din această cauză se produce o necroză ischemică a hipofizei, care poate distruge 60—95% din glandă. Formele de insuficienţă hipofizară pot apărea rapid sau la distanţă de zeci de ani.

Sindromul lui Sheehan poate avea grade diferite de intensitate, de la forma uşoară, pînă la cea tipică, descrisă de Simmonds.

Formele de insuficienţă hipofizară *post partum* pot fi recunoscute prin absenţa secreţiei de lapte, superinvoluţia uterului şi hipoglicemie. După această perioadă apar progresiv şi celelalte semne: anorexie, apatie, amenoree, căderea părului axilar şi pubian etc.

În 10—30 de ani se poate constitui tabloul clinic al unei caşexii hipofizare tipice.

Forma mixedematoasă a caşexiei se caracterizează prin apariţia infiltraţiei mixedematoase pe fondul simptomatic incomplet al caşexiei hipofizare. Bolnavii nu sînt caşectici şi se prezintă la prima vedere ca mixedematoşi. Administrarea de tiroidă este urmată de fenomene alarmante, care pot duce la moartea bolnavului: vărsături şi diaree incoercibile, prăbuşirea tensională cu colaps şi comă. Simptomele sînt datorite insuficienţei suprarenale.

Forma addisoniană este caracterizată prin proeminenţa fenomenelor de insuficienţă corticosuprarenală; scăderea în greutate este intensă şi rapidă, tensiunea arterială este intens scăzută, la fel metabolismul bazal. În aceste cazuri lipseşte însă melanodermia bolii Addison.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul. În diagnosticul caşexiei hipofizare trebuie să considerăm diversele forme clinice ale caşexiilor prin tumori, prin infecţiile cronice prelungite, prin intoxicaţii şi carenţe alimentare.

Elementele diagnosticului pozitiv sînt date de: apariţia în legătură cu existenţa în trecut a unei naşteri laborioase, cu hemoragii şi colaps, sau a conflictelor sufleteşti (în cazul formei nevrotice), de locul însemnat ce-l ocupă anorexia sau refuzul de alimentaţie, de scăderea masivă a metabolismului bazal, a 17-cetosteroizilor, a gonadotropilor etc, de semnele clinice sau radiologice ale unei leziuni hipofizare, de importanţa tulburărilor nevrotice (în anorexia nervoasă), de eficacitatea terapiei hormonale şi psihoterapice.

Diagnosticul diferenţial poate fi luat în consideraţie cu un mare număr de afecţiuni caşectizante. *Caşexiile canceroase* trebuie considerate în primul rînd legate de neoplaziile tubului digestiv (ale pancreasului, ficatului), ale plămînului etc. În al doilea rînd trebuie excluse *infecţiile cronice caşectizante*, cum ar fi tuberculoza pulmonară.

Sindromele endocrine, în faza lor înaintată, pot fi discutate în diagnosticul diferenţial al caşexiei cerebro-hipofizare. Astfel pot fi citate: caşexia *basedowiană*, *addisoniană* şi *tireopriva*.

Sindromul de scleroză pluriglandulară, după Falta, trebuie considerat critic, nu ca o categorie clinică, ci ca o formă lezională, care poate fi găsită în diverse sindrome endocrine.

Caşexia senilă poate fi diferenţiată cu uşurinţă prin apariţia sindromului la o vîrstă înaintată; în aceste cazuri participarea hipofizei nu poate fi exclusă.

Infantilismul regresiv este dominat de tulburările regresive atrofice genitale: atrofia tractului genital la ambele sexe, insuficienţa sexuală, amenoreea. Mai puţin accentuate sînt fenomenele de slăbire şi tulburările trofice.

De o mare importanţă practică este diagnosticul caşexiei hipofizare cu *anorexia psihopatică* mai ales în stadiile cu emaciere accentuată în care s-au produs tulburări endocrine secundare.

Pentru diagnosticul diferenţial ne servim de condiţiile de apariţie diferite, fondul preexistent al bolnavei, apariţia exclusivă la fetele tinere, eliminările normale de 17-cetosteroizi, 11-oxisteroizi şi de foliculostimulină, conservarea menstrei, o intensitate mai redusă a tulburărilor trofice şi prezenţa răspunsului eozinopenic la corticotrop.

Totuşi sînt cazuri în care acest diagnostic este foarte dificil. S-a vorbit la asemenea bolnavi de forme intermediare sau de apartenenţa anorexiei psihopatice la caşexia hipofizară.

De fapt, patogenia şi evoluţia simptomelor sînt diferite în cele 2 sindrome, deşi în ambele participă sistemul nervos şi hipofizar, dar pe un plan diferit.

Prognostic. În caşexia hipofizară, prognosticul variază după etiologie, intensitatea tulburărilor şi stadiul de evoluţie al bolii în momentul intervenţiei curative.

Prognosticul este rezervat în formele cu distrugeri întinse ale hipofizei prin tumori sau necroze, în formele cu semne intense de insuficienţă corticosuprarenală, în cazurile cu boli cronice consumptive, în formele nevrotice înaintate, la care izolarea şi psihoterapia nu dau rezultate.

Bolnavii se pierd prin comă hipoglicemică şi prin colaps.

Etiologie şi morfopatologie. Caşexia hipofizară este o boală a vîrstei adulte, cu cea mai mare frecvenţă între 20 şi 60 de ani; rareori apare sub 10 ani şi peste 65 de ani; este mai frecventă la femei (în proporţie de 2—3 bolnave la un bolnav). Statistica lui Kylin cuprinde 104 femei şi 40 de bărbaţi.

Agenţii etiologici care pot provoca leziuni în diencefal şi hipofiză sau procese de inhibiţie nevrotice sînt: tumorile, infecţiile, mai frecvent sifilisul, tuberculoza, encefalitele virotice, intoxicaţiile, traumatismele şi agenţii dezechilibranţi ai activităţii nervoase superioare. Dar cele mai frecvente cauze de vătămare a hipofizei sînt: necroza *post-partum* la femei, prin hemoragie şi colaps, şi tumorile regiunii selare.

S-au văzut cazuri rare, apărute după distrugerea hipofizei anterioare prin cisticercoză.

Au fost observate cazuri la care leziunile nu s-au găsit în hipofiză, ci în hipotalamus şi în ventriculul al III-lea. Aceste cazuri, ca şi acelea cu encefalită epidemică, pun problema originii exclusiv hipofizare a caşexiei şi aduc în discuţie forma cerebrală a caşexiei.

Scanned with OKEN Scanner

Pe lîngă leziunile nervoase şi hipofizare, în caşexia cerebro-hipofizară există numeroase leziuni ale glandelor endocrine periferice, ale viscerelor şi ţesuturilor. Cele mai caracteristice sînt atrofia glandelor suprarenale, ovarelor, testiculilor şi tiroidei.

În aceste glande apar procese atrofice de intensitate diferită, care explică insuficienţa pluriglandulară a caşexiei cerebro-hipofizare. Au fost puţin studiate leziunile sistemului nervos central.

Patogenia. Cît priveşte patogenia caşexiei hipofizare, ea trebuie supusă unei serioase revizuiri critice. Explicaţia exclusiv hipofizară a sindromului nu poate fi generalizată. Cazurile fără leziuni sau cu leziuni minime în hipofiză şi leziuni grave în hipotalamus ne arată că patogenia trebuie considerată în lumina relaţiilor dintre hipofiză şi sistemul nervos central, şi dintre acesta şi funcţiile vegetative şi trofice ale organismului.

În cazurile de caşexie hipofizară lezională, de felul cazurilor descrise de Simmonds şi Sheehan, se produce o insuficienţă progresivă a hormonilor tropi şi metabolici hipofizari. Ca urmare, troficitatea şi funcţiile glandelor periferice devin deficitare. Se instituie astfel un sindrom pluriglandular complex deficitar, de origine hipofizară, în care găsim pe primul plan semnele insuficienţei tiroidiene, cortico-suprarenale şi gonadice.

Smith în 1927 a obţinut prin extirparea hipofizei la şoarece, fără vătămarea hipotalamusului, o caşexie cu atrofia glandelor endocrine. Implantele de hipofiză şi administrarea de extracte hipofizare au împiedicat apariţia caşexiei şi a hipotrofiei endocrine periferice.

În cazurile fără leziuni distructive în hipofiză, dar cu vătămarea centrilor subcorticali, se produce o tulburare a metabolismelor şi funcţiilor vegetative, datorită leziunilor căilor nervoase reglatoare precum şi o insuficienţă hipofizară prin tulburarea influxului nervos neuro-hipofizar. În aceste cazuri nu se mai poate vorbi de o insuficienţă exclusiv hipofizară, ci de una neurohipofizară complexă

De altfel, participarea centrilor nervoşi este masivă şi în forma primitiv hipofizară, prin repercusiunea ce o are insuficienţa hormonilor metabolici şi trofici hipofizari şi cea a glandelor periferice asupra funcţiilor sistemului nervos central. Aceste aspecte patogenice sînt în cea mai mare parte necunoscute.

Problema relaţiilor dintre hipofiză şi sistemul nervos central poate fi discutată şi în legătură cu anorexia nervoasă. În acest sindrom, care a fost catalogat în afara cadrului nosografic al caşexiei hipofizare, din cauza absenţei leziunilor în hipofiză şi a condiţiilor diferite de apariţie în comparaţie cu forma lezională, se evidenţiază tulburarea funcţională a mecanismului cortico-subcortical, care reglează secreţia hipofizei şi a centrilor vegetativi hipotalamici. În aceste cazuri se produce probabil o blocare printr-o stază a inhibiţiei în zonele citate.

Procesul poate apărea ca expresia unei inducţii pozitive sau negative pornite din scoarţa cerebrală. Apariţia în condiţii care dereglează activitatea nervoasă superioară pledează pentru această interpretare.

Tratament. Profilaxia caşexiei cerebro-hipofizare va fi organizată pe baza cunoaşterii etiologiei şi patogeniei. Lupta împotriva stărilor preneoplazice în general şi a dereglărilor neuro-endocrine periferice, care fac să apară tumori în hipofiză, ca şi lupta împotriva sifilisului, a tuberculozei şi a intoxicaţiilor neurotrope, intră în această grupă.

Un loc aparte trebuie să-l ocupe profilaxia naşterilor patologice. Etiologia şi morfopatologia caşexiei *post partum* ne arată că profilaxia acesteia se face în maternitate, în consultaţiile prenatale şi prin asistarea naşterilor în condiţiile înaintate tehnice şi metodologice. Evitarea naşterilor traumatizante, prelungite şi hemoragice şi lupta împotriva colapsului sînt mijloace eficace de prevenire a caşexiei cerebro-hipofizare.

Tratamentul curativ este adaptat etiologiei caşexei cerebro-hipofizare. În cazurile cu tumori hipofizare se va recurge la radioterapie sau la intervenţie chirurgicală, după o pregătire cu hormoni, vitamine şi alimentaţie. În cazurile de infecţii se va face tratamentul îndeosebi cu antibiotice.

Tratamentul de substituţie şi de stimulare se va face în primul rînd cu implante de hipofiză şi mai ales cu triturat penicilinat de hipofiză de viţel, repetat la 4—8 săptămîni. Cu această metodă, preconizată de Kylin, au fost obţinute rezultate mulţumitoare.

Se va adăuga în acelaşi timp testosteron, 10—25 mg, de 2—3 ori pe săptămînă, progesteron, cortizon (50 mg) sau dezoxicorticosteron (5—10 mg), de 3 ori pe săptămînă; doze mici de tiroidă, 0,05 g glandă proaspătă, de 3 ori pe săptămînă. În perioadele următoare, cînd

Scanned with OKEN Scanner

tulburările metabolice s-au corectat, se va încerca stimularea gonadelor cu gonadotrop.

S-a preconizat recent utilizarea unui implant hormonal polisteroid, compus din testosteron și progesteron, cîte 200 mg, dezoxicorticosteron, 100 mg, și foliculină, 20 mg.

În cazurile grave precomatoase se va recurge la administrarea de: soluție glucozată și clorurată, hidrocortizon intravenos în perfuzii, plasmă sanguină și hidrolizate de proteină. După scoaterea bolnavului din această perioadă critică se va trece la tratamentul indicat mai înainte.

Dacă au apărut tulburări endocrine, vor fi tratate, după situația clinică, cu preparate hipofizare gonadotrope, testosteron, estrogeni și progesteron, după schema indicată la tratamentul insuficienței gonadice.

Se poate încerca, cu toată marea sensibilitate la insulină a acestor bolnavi, și administrarea de 3—5 u. insulină, asociată cu un regim bogat în glucide.

În cazurile de cașexie hipofizară, în care există o encefalită, se va face tratamentul corespunzător cu antibiotice (aureomicină), salicilat de sodiu, urotropină.

Regimul alimentar trebuie să fie bogat în proteine, glucide, săruri și vitamine. Hrana trebuie administrată de 5—6 ori pe zi, la ore fixe, pentru stabilirea unei condiționări a ritmării secrețiilor gastro-intestinale și prevenirii hipoglicemiei.

De mare importanță în toate cazurile este asistența medicală organizată, crearea condițiilor de reechilibrare a sistemului nervos central și susținerea morală a bolnavului. Astfel se pot obține remisiuni rapide, uneori cu evoluție spectaculoasă.

SINDROMUL ADIPOZO-GENITAL
(distrofia adipozo-genitală Babinski-Fröhlich)

Este un sindrom diencefalo-hipofizar, caracterizat prin obezitate și infantilism genital. Ținînd seama de acest ultim caracter, unii autori au susținut că acest sindrom nu este decît o formă clinică a infantilismului hipofizar, asociat cu obezitate.

Sindromul a fost descris la începutul secolului al XX-lea de Babinski (1900), la o bolnavă de 17 ani, și de Fröhlich (1901) la un băiat de 14 ani, la care 6 ani mai tîrziu a fost extirpată o tumoare hipofizară.

Simptomatologie. Începutul este de obicei lent și progresiv. Pe primul plan apare la copii uneori obezitate, iar alteori distrofia genitală, care trece deseori neobservată de bolnav sau de familie, în timp ce la adulți situația este inversă, din cauza fenomenelor de insuficiență sexuală. Alteori boala începe prin fenomene de tumoare cerebrală.

Sindromul o dată constituit se caracterizează prin obezitate, infantilism genital, tumoare cerebrală într-un număr de cazuri, malformații și tulburări metabolice. Desigur că, pe lîngă aceste simptome principale, bolnavii pot avea și altele, care trădează leziuni sau dereglări funcționale în diverse organe sau sisteme.

Observațiile noastre personale, pe 191 de cazuri, ne-au indicat un raport de îmbolnăviri de 3:1 între băieți și fete și distribuția majorității cazurilor între 8 și 14 ani.

Obezitatea în sindromul adipozo-genital are o intensitate mijlocie. Este distribuită la trunchi, îndeosebi în regiunea mamară și subombilicală (fig. 103), asemănîndu-se din acest punct de vedere cu adipozitatea, care apare în insuficiența gonadică a adultului sau la castrați.

Scade în intensitate de la extremitatea proximală spre cea distală a membrelor. Are deci un caracter rizomelic și o dezvoltare lentă.

Scanned with OKEN Scanner

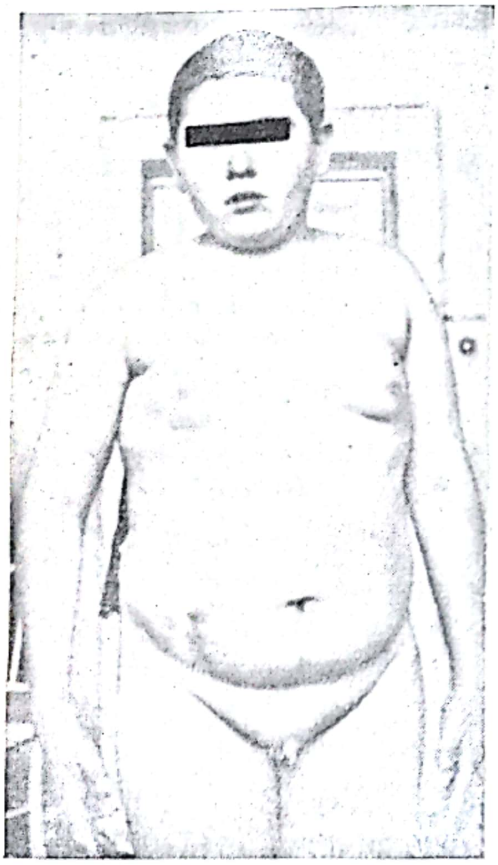


Fig. 103 — Sindrom adipozo-genital cu habitus feminoid accentuat. (Col. personală.)

Topografia grăsimii dă băieţilor un aspect feminoid, iar fetelor un aspect de maturitate, în unele cazuri asemănătoare cu habitusul femeilor adulte, la care se instalează obezitatea după o sarcină sau castrare.

Pielea care acoperă masele adipoase este depigmentată, moale şi subţire, dînd impresia de piele infantilă sau feminoidă. La bolnavii cu hipotiroidie, pielea prezintă caracterele cunoscute ale tegumentelor din mixedem. Părul capului este rar, cu tendinţă la alopecie. Unghiile nu prezintă de obicei tulburări trofice. Au fost observate şi cazuri cu strii purpurice, care pun problema hipercorticismului bazofil. Am putut observa un număr de adipozo-genitali care după 20 de ani au prezentat un număr de simptome întîlnite în sindromul bazofil, îndeosebi striile purpurice. S-a susţinut existenţa unei forme cushingoide a sindromului adipozo-genital.

Adipozitatea rezultă din hiperpalazia ţesutului adipos subcutanat şi subseros. Ea poate dispărea în stadiul caşectic al sindromului provocat de tumori hipofizare.

Obezitatea sindromului adipozo-genital este influenţată de tratamentul hormonal şi de regim.

Aşa cum vom vedea la patogenie, obezitatea trebuie considerată ca un simptom de origine diencefalică, şi în mai mică măsură hipofizară.

Participarea centrilor hipotalamici este demonstrată şi de unele tulburări metabolice şi vegetative care se găsesc în sindromul adipozo-genital, cum sînt: poliurie insipidă, dereglări termice, tulburări vasomotoare, bulimie etc.

Insuficienţa genitală apare cel mai evident la băieţii prepubertari şi pubertari, la care constituie unul din semnele caracteristice ale sindromului; la adulţi are grade diferite de intensitate. Insuficienţa genitală este un simptom obligatoriu pentru diagnosticul de sindrom adipozo-genital.

La prepuberi şi puberi, insuficienţa genitală se manifestă la ambele sexe prin absenţa caracterelor sexuale secundare la diverse niveluri: vocea nu se schimbă, nu apar impulsurile sexuale şi trăsăturile psihologice ale maturaţiei sexuale neuro-psihice.

La băieţi, testiculii nu coboară în scrot sau rămîn mici şi atrofici; penisul, scrotul şi prostata îşi păstrează dimensiunile şi aspectul infantil.

La fetiţe, organele genitale externe au topografia şi dimensiunile infantile, buzele şi clitorisul nu se dezvoltă, uterul şi vaginul sînt hipotrofice, menstra nu apare, glandele mamare sînt atrofice.

La adulţi, caracterele morfologice şi funcţionale ale maturaţiei sexuale sînt incomplete ca întindere şi reduse ca intensitate: la bărbaţi, atît părul de pe faţă cît şi cel axilar şi pubian, este rar sau cade complet; vocea este insuficient maturizată, organele genitale au dimensiuni reduse, testiculii sînt hipotrofici; există grade diferite de insuficienţă sexuală. Femeile au tulburări asemănătoare. Glandele mamare au un volum redus, iar menstra este rară şi redusă cantitativ.

Scanned with OKEN Scanner

La adult, sindromul adipozo-genital apare de regulă ca o continuare a sindromului prepubertar sau pubertar insuficient corectat terapeutic sau netratat.

În alte cazuri, sindromul se constituie la indivizi care au avut o maturaţie sexuală normală, prin intervenţia ulterioară a agenţilor etiologici cunoscuţi ai distrofiei adipozo-genitale.

Între obezitate şi insuficienţa genitală nu este o proporţionalitate strînsă; poate exista o inegalitate de accent, la unii bolnavi dominînd obezitatea, la alţii hipotrofia genitală. Feminizarea a fost ferm susţinută ca o trăsătură esenţială a sindromului adipozo-genital, la băieţi, de către C. I. Parhon (1941). (Vezi fig. 103.)

La fete nu s-a găsit nici un caracter heterosexual.

Sindromul tumoral intracranian poate lipsi complet de cele mai multe ori. În cazurile în care tumoarea evoluează rapid şi atinge dimensiuni mari, apar fenomenele caracteristice ale tumorilor craniene: cefalee, tulburări oculare pînă la cecitate, vărsături, modificări radiologice ale regiunii selare etc.

La bolnavii cu sindrom adipozo-genital, semnele unei eventuale tumori intracraniene trebuie căutate cu deosebită atenţie.

Tulburările metabolice depind în directă măsură de caracterul lezional al bolii şi de intensitatea dereglărilor funcţionale diencefalo-hipofizare. Metabolismul bazal este scăzut de regulă în formele tumorale (formele clinice), ceva mai puţin şi inconstant în cele funcţionale, între 5 şi 10%.

Toleranţa la glucide poate fi intens crescută. Proba hiperglicemiei provocate arată în unele cazuri o fază hiperglicemică prelungită şi intensă.

Metabolismul apei este de regulă tulburat, observîndu-se cazuri asociate, fie cu poliurie insipidă, fie cu oligurie şi reducerea ingestiei de apă.

Au fost observate de asemenea modificări hematologice, de la anemia hipocromă pînă la poliglobulie.

Inhibiţia măduvei oaselor poate face să apară leucopenie cu agranulocitoză. Modificările hematologice se apropie din unele puncte de vedere de tabloul sanguin observat în caşexia hipofizară. Intensitatea lor este în directă legătură cu caracterul distructiv al leziunii diencefalo-hipofizare.

În sindromul adipozo-genital apar tulburări în secreţia şi eliminarea hormonilor hipofizari şi sexuali.

Într-un număr de dozări ale gonadotropului foliculostimulant am constatat că eliminarea urinară este scăzută (Milcu, 1940).

Modificările activităţii nervoase superioare sînt diferite în formele tumorale sau diencefalo-hipofizare encefalopatice şi în cea funcţională sau congenitală.

Cele mai grave tulburări, mergînd pînă la idioţie, se întîlnesc în forma congenitală (sindromul Lawrence-Moon-Biedl).

În unele cazuri cu leziuni grave cerebrale au apărut crize epileptice sau manifestări schizoide şi depresive.

În forma funcţională, tulburările psihice au un caracter mai benign. C.I. Parhon a susţinut de multă vreme (1941—1942) existenţa unui feminism psihologic la aceşti bolnavi.

Formele clinice. Formele clinice ale distrofiei adipozo-genitale prezintă un interes deosebit pentru diagnostic, prognostic şi terapeutică. Nu toate cazurile se încadrează în tipul descris de Babinski şi Fröhlich, care după cum s-a văzut din experienţa acumulată în deceniile care au urmat primelor descrieri ale sindromului reprezintă numai una din formele clinice ale bolii şi nu cea mai frecventă.

În forma clinică tumorală a sindromului adipozo-genital se găsesc, pe lîngă obezitate şi hipopituitarism, semnele caracteristice ale unei tumori hipofizare. Această categorie clinică a fost descrisă de Babinski şi Fröhlich.

Sindromul adipozo-genital de origine tumorală este relativ rar, apare mai frecvent la tineri spre sfîrşitul perioadei pubertare şi mai ales la adulţi. Din această cauză, apariţia sindromului la un adult impune cercetarea minuţioasă a semnelor de tumoare intracraniană.

În perioada prepuberală şi puberală iniţială întîlnim forma *diencefalo-hipofizo-meningo-encefalitică* ceva mai frecvent decît pe cea tumorală. În aceste cazuri, adipozitatea, cît şi atrofia genitală, sînt prezente, dar lipsesc semnele de tumoare craniană.

În literatură s-au descris cazuri apărute după gripă, viroze encefalotrope, meningo-encefalite luetice. La aceşti bolnavi se produc modificări lezionale şi funcţionale ale hipotalamusului, care are un important rol metabolic şi excito-secretor hipofizar.

Scanned with OKEN Scanner

Nu s-a acordat o atenţie suficientă cazurilor cu dereglare metabolică funcţională, în care factorul prim este o supraalimentaţie exagerată, cu sedentarism şi inhibiţia consecutivă a dezvoltării testiculare. Am observat numeroase cazuri de sindrom adipozo-genital aparţinînd acestei *forme funcţionale* la băieţii supraalimentaţi, în special cu grăsimi şi dulciuri, ducînd o viaţă sedentară şi avînd în acelaşi timp un metabolism bazal scăzut.

Într-o statistică recentă am constatat că la 95% din bolnavi au existat condiţii de viaţă şi alimentaţie bune sau foarte bune.

În această formă clinică am obţinut o vindecare rapidă şi completă printr-un regim alimentar echilibrat şi prin hormonoterapie. Această formă clinică se produce prin instalarea unor reflexe condiţionate alimentare şi scăderea inhibiţiei corticale, cu inducţie pozitivă în zonele subcorticale, conducînd la o adevărată bulimie, asemănătoare cu a animalelor decorticate.

Forma funcţională a sindromului este foarte apropiată şi uneori greu de diagnosticat de formele de început ale sindromului bazofil, precum şi de seria de obezităţi în care tabloul clinic este dominat de un simptom, cum ar fi obezitatea oligurică hidropexică, sau de obezitatea hipofizară fără hipopituitarism.

Formele tumorală, meningo-encefalitică şi funcţională ale sindromului adipozo-genital pot fi diferenţiate şi după vîrsta la care apar. Sindromul adipozo-genital poate apărea *în perioada prepuberală* sau la *adult*. Experienţa clinică ne arată că sindromul este cu mult mai frecvent în perioada prepuberală.

La adult este evident că nu există tulburări de creştere, iar semnele de insuficienţă genitală şi sexuală au un caracter regresiv.

Servindu-se de criteriile antropometrice, existenţa caracterelor feminoide sau infantile şi de eliminările crescute de estrogeni, C. I. Parhon, M. Pitiş şi colaboratorii au propus izolarea unei forme hiperestrogene a sindromului adipozo-genital şi a unei forme infantile, care ar corespunde aspectului clasic cunoscut al sindromului. Cele două forme apar, atît la băieţi, cît şi la fete.

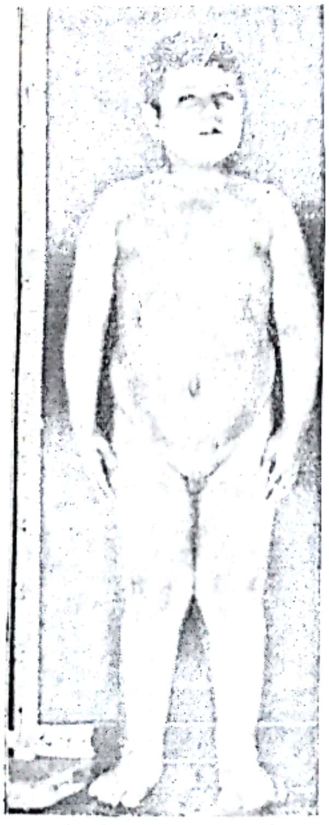


Fig. 104—Sindrom Lawrence-Moon-Biedl (bolnav în vîrstă de 10 ani, 120 cm înălţime, 35 kg. Prezintă, pe lîngă sindromul adipozo-genital: miopie, strabism, polidactilie şi sindactilie, *genu valgum*, picior plat). (Col. Inst. Endocr.)

Acest fel de a pune problema conduce la o reconsiderare a nosografiei sindromului adipozo-genital şi necesită pentru aceasta noi cercetări.

Sindromul Lawrence-Moon-Biedl poate fi considerat ca formă clinică congenitală şi familială a sindromului adipozo-genital. Este caracterizat prin existenţa, pe lîngă obezitate şi hipogenitalism, a unei serii de numeroase malformaţii: hemeralopie, strîmtorarea concentrică a cîmpului vizual, ambliopie progresivă şi chiar cecitate (fig. 104), întîrziere în dezvoltarea intelectuală pînă la idioţie, polidactilie, sindactilie (fig. 105) (un semn foarte frecvent), microglosie, atrezie anală etc.

Sindromul Lawrence-Moon-Biedl are un caracter familial, frecvenţa lui creşte cu consanguinitatea. În această formă clinică leziunile cerebrale sînt mai importante decît cele endocrine.

S-au descris şi forme clinice în legătură cu perioada de apariţie prepuberală şi adultă. În aceste forme apar simptomele obişnuite ale sindromului.

Sindromul adipozo-genital se poate asocia cu un număr de afecţiuni neuro-hipofizare: diabet insipid, infantilism şi nanism hipofizar şi mai rar cu acromegalie sau gigantism (sindromul Neurath-Cushing).

Evoluţie. Evoluţia sindromului este variabilă, după forma clinică, cu remisiune spontană în 2—3 ani în forma funcţională, cu o evoluţie lentă spre complicaţiile tumorilor intracraniene în cazurile cu tumori hipofizare.

Într-un număr de cazuri fără etiologie lezională, sindromul evoluează spre obezitatea hipertensivă, căpătînd un număr de caractere ale sindromului bazofil. La aceşti bolnavi care s-au prezentat o perioadă de timp ca adipozo-genitali apar striile purpurice, hipertensiunea şi accentuarea obezităţii, cu corectarea în parte, la bărbaţi, a hipogenitalismului.

Scanned with OKEN Scanner

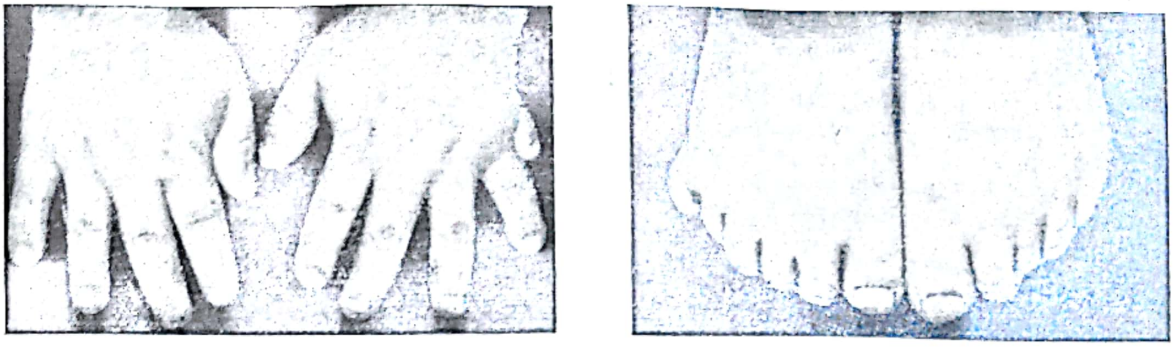


Fig. 105 — Polidactilie și sindactilie la un bolnav cu sindromul Lawrence-Moon-Biedl. (Vezi legenda fig. 104). (Col. Inst. Endocr.)

Diagnosticul. Diagnosticul este ușor în formele constituite tipologic, dar uneori este dificil în formele fruste sau în cazurile care prezintă simptome ce aparțin altor sindrome neuro-hipofizare.

Elementele necesare *diagnosticului pozitiv* sînt acelea caracteristice tipului nosografic al bolii: obezitatea, hipopituitarismul, vîrsta bolnavului, sexul, existența sau absența semnelor de tumoare hipofizară, a malformațiilor sau a deficitelor în activitatea nervoasă superioară.

Diagnosticul diferențial la adult trebuie făcut cu toate sindromele în care există obezitate și hipopituitarism: sindromul bazofil, obezitatea de meno- și andropauză, obezitatea castraților și hipogenitalismul regresiv.

Diferențierea cu sindromul bazofil se face prin absența hipertensiunii, a osteoporozei, a striilor purpurice și prin eliminarea în exces de 17-cetosteroizi.

Obezitatea de meno- și andropauză vor fi diferențiate prin apariția la vîrsta corespunzătoare și prin existența simptomelor neuro-vegetative caracteristice acestor perioade biologice.

Obezitatea castraților poate fi ușor identificată prin apariția ei după castrare, prin lipsa gonadelor și prin semnele morfologice și funcționale caracteristice acestui sindrom.

Hipogenitalismul regresiv este recunoscut prin condițiile de apariție și predominanța semnelor de insuficiență gonadică și sexuală.

Etiologie. Toți agenții capabili să vatăme regiunea tubero-hipofizară în structura sau funcțiile ei pot face să apară sindromul adipozo-genital.

Tumorile hipofizare ale regiunii selare, cel mai frecvent adenomul cromofob și craniofaringiomul, sau tumori ale ventriculului al treilea, provoacă apariția formei tumorale a bolii.

Infecțiile neurotrope produc leziuni sau tulburări funcționale în centrii hipotalamici sau regiunile superioare de reglare. În ordinea frecvenței pot fi citate: luesul, encefalita epidemică, encefalopatiile infantile datorite poliomielitei, parotiditei epidemice, gripei, febrei tifoide etc.

Au fost semnalate cazuri rare în care sindromul a fost datorit unui traumatism cranian.

Sindromul se poate dezvolta fără o cauză evidentă, prin apariția treptată a unei obezități fruste în prima copilărie, potențată prin alimentație și condiții de viață defectuoase; sindromul poate apărea de asemenea la scurt timp după o boală infecțioasă, ca: scarlatină, varicelă, erizipel, rujeolă, sau după o apendicectomie, amigdalectomie etc.

Există fără îndoială și un factor familial, trădat de existența diverselor forme de obezități neuro-endocrine la părinți sau rude apropiate (C.I. Parhon și colaboratorii).

Morfopatologie. Leziunile în sindromul adipozo-genital sînt foarte variate și în discordanță cu uniformitatea tabloului clinic, ceea ce sugerează intervenția în patogenie a dereglării unui mecanism central, care conduce metabolismul lipidic și dezvoltarea gonadelor.

Nu insistăm asupra leziunilor din encefalite sau meningo-encefalite, dar o descriere a tumorilor capabile să producă acest sindrom este necesară, avînd și un interes istoric, întrucît primele cazuri

descrise au fost datorite unei tumori: un epiteliom în cazul lui Babinski, un craniofaringiom în cel al lui Fröhlich.

Adenomul cromofob se întîlneşte cel mai frecvent în sindromul adipozo-genital al adultului, mai rar la prepuber şi puber. Celulele care constituie adenomul sînt socotite ca inactive.

Prin dezvoltarea lui, adenomul comprimă ţesutul hipofizar, eozinofil şi bazofil, dînd naştere la o insuficienţă hipofizară parţială sau totală; prin compresiunea exercitată în regiunea supraselară şi tuberiană face să apară tulburările oculare şi hipotalamice.

Adenomul cromofob poate suferi în decursul evoluţiei sale o necroză hemoragică sau degenerescenţă chistică.

Craniofaringiomul a fost şi el găsit într-un număr de cazuri cu sindrom adipozo-genital; această tumoare derivă din resturile pungii Rathke; ea poate apărea la orice vîrstă.

Adenoamele chistice intraselare pot fi bine depistate radiologic.

Deformarea, transformarea papiracee şi fractura lamei patrulatere au fost considerate ca semne caracteristice.

Craniofaringioamele sînt de obicei chistice, de dimensiunile unei nuci sau ale unei alune; ele comprimă podeaua ventriculului al III-lea, hipofiza şi căile optice.

Compresiunea exercitată pe hipofiză duce la atrofia glandei în totalitate sau numai parţial, cu păstrarea de resturi cromofobe.

Patogenia sindromului adipozo-genital a oscilat în decursul timpului între teoria hipofizară şi cea hipotalamică.

Leziunile găsite în hipofiză în puţinele cazuri de distrofie adipozo-genitală necropsiate, mai ales de ordin tumoral, precum şi experienţele de ablaţie parţială a glandei, au promovat, mai ales în primele două decenii ale secolului al XX-lea, patogenia hipofizară. Nu mai puţin au contribuit la aceasta şi rezultatele terapeutice favorabile obţinute prin ablaţia tumorii hipofizare.

Prin extirparea parţială a hipofizei la animale tinere, s-au obţinut atrofia genitală şi obezitatea de către Cushing, Houssay, Biedl.

Dar o serie de experienţe au arătat că hipofizectomia nu este urmată obligatoriu de apariţia obezităţii şi de atrofia genitală, dacă nu se vatămă podeaua ventriculului al III-lea, în special în zona tuberiană.

Pe de altă parte, în patologia craniană s-a constatat că numai în 14% din cazuri leziunile au părut a fi exclusiv hipofizare, în timp ce leziunile diencefalice sînt cu mult mai frecvente.

De fapt, în patogenia sindromului adipozo-genital intervin, atît hipofiza, cît şi hipotalamusul, ca centru reglator al glandei sau al funcţiilor vegetative şi trofice.

Dacă obezitatea poate fi explicată în afara participării hipofizei — deşi şi această eventualitate este discutabilă, dată fiind intervenţia hipofizei în metabolismul lipidelor — cu greu am putea elimina olul insuficienţei hormonului gonadotrop, totdeauna observată în sindromul adipozo-genital.

Leziunea izolată a tuberului este urmată de obezitate şi de o uşoară hipotrofie genitală. Pentru obţinerea acesteia din urmă este necesară şi hipofizectomia. Trebuie să admitem deci în patogenia sindromului Babinski-Fröhlich existenţa unei leziuni sau dereglări funcţionale diencefal-hipofizare.

Este deci mai aproape de realitate interpretarea patogeniei sindromului ca fiind datorit la două serii de tulburări interesînd atît calea nervoasă, cît şi cea neuro-hormonală de reglare a metabolismului lipidic şi a troficităţii genitale.

Într-adevăr, în timp ce în formele tumorale, care corespund tipului descris de Babinski şi Fröhlich, domină leziunile hipofizei şi apoi ale centrilor şi căilor neuro-hipofizare, în formele netumorale apar tulburări dinamice prin dereglarea mecanismelor reglatoare ale secreţiei hipofizare gonadotrope şi ale instinctului foamei, cu apariţia de condiţionări patologice şi perturbarea metabolismului lipidic.

Tratament. *Profilaxia* sindromului adipozo-genital este mai eficientă în formele clinice cauzate de infecţii sau dereglări funcţionale prin factori de mediu, decît în cele produse de tumori.

Pentru a evita formarea tumorilor hipofizare este necesară combaterea tulburărilor endocrine periferice, îndeosebi gonadice; în felul acesta se evită proliferările reactive din hipofiză.

În cazul infecţiilor capabile să ducă la apariţia sindromului (sifilisul, tuberculoza, hepatita epidemică etc), profilaxia lor generală şi specială constituie un mijloc de prevenire eventuală a sindromului.

Scanned with OKEN Scanner

Combaterea supraalimentaţiei nejustificate la prepuberi, a proastelor obiceiuri alimentare, a sedentarităţii şi a factorilor nevrotici la adulţi constituie o bună profilaxie a formelor funcţionale.

Tratamentul curativ este variabil, după forma clinică. În sindromul adipozo-genital de origine tumorală vom recurge la extirparea adenomului cromofob sau a craniofaringiomului. În acest ultim caz radioterapia nu dă rezultate, deşi a fost recomandată de unii autori.

Rezultatele extirpării chirurgicale ale tumorii sînt de obicei puţin mulţumitoare. Riscul operator este cu atît mai mare, cu cît tumoarea este mai voluminoasă şi a invadat mai mult ventriculul al III-lea. Extirparea incompletă nu dă rezultatele dorite, iar cea completă poate duce la caşexie hipofizară.

După extirparea tumorii este indicată o terapie cu gonadotropi, hipofiză totală, tiroidă în doze mici şi testosteron, în dozele indicate mai jos, unde se vorbeşte despre tratamentul hormonal al sindromului.

În formele netumorale, inflamatoare, se va face tratamentul etiologic, în sifilis îndeosebi cu săruri de mercur şi antibiotice, în tuberculoză cu antibiotice. Nu avem o experienţă suficientă în ceea ce priveşte posologia şi rezultatele acestui fel de tratament.

În formele nevrotice, cu condiţii alimentare defectuoase, vom interveni prin reducerea alimentelor şi prin înlăturarea factorilor nevrotici.

Regimul dietetic, cultura fizică şi tratamentul hormonal deţin un loc de frunte în terapeutica sindromului.

Regimul alimentar trebuie să fie hipocaloric, redus cu 25-50% sub standard, ţinînd seama şi de condiţiile de viaţă ale bolnavilor. Vor fi interzise alimentele sărate şi ingestia a mai mult de 1 litru de apă pe zi, vor fi reduse glucidele. Accentul va fi pus pe proteine, legume, fructe, limitîndu-se lipidele şi glucidele la minimum necesar.

Prin cultură fizică vom combate sedentarismul acestor bolnavi.

Cultura fizică nu este indicată în forma tumorală.

Tratamentul hormonal va fi aplicat în primul rînd cu tiroidă uscată în doze de 0,05—0,20 g pe zi, în perioada de 5 zile tratament pe săptămînă, pînă la dispariţia adipozităţii.

Gonadotropii coriali vor fi administraţi în doze de 500—1 000 u. la 3—5 zile, în serii de 10 injecţii, cu pauză de 20—30 de zile şi repetare pînă la dispariţia hipogenitalismului. Seriile de gonadotropi pot fi alternate cu testosteron în doze de 5—10 mg la 2—3 zile, în serii de 10—20 de injecţii. Testosteronul se administrează la copii mai mici de 12—13 ani, în doze de 5 mg, 3—4 zile, în serii de 10 injecţii. În decursul tratamentului cu acest hormon se va controla apariţia erecţiei (şi eventuala masturbaţie). Apariţia erecţiilor constituie o contraindicaţie a tratamentului cu testosteron sau impune o reducere a dozelor.

Prin aplicarea acestui tratament complex, bazat pe regim, cultură fizică şi hormonoterapie, am obţinut cele mai bune rezultate.

Utilizarea unilaterală a hormonoterapiei, fără corectarea regimului alimentar şi fără cultură fizică, dă rezultate mediocre sau necesită o durată mai lungă de tratament.

În sindromul Lawrence-Moon-Biedl rezultatele acestui tratament sînt bune în privinţa tulburărilor endocrine, dar insuficiente din punctul de vedere al tulburărilor cerebrale.

Aplicarea la timp, după o posologie corectă şi cu perseverenţă a tratamentului curativo-profilactic, vindecă toate formele funcţionale şi reduce intensitatea tulburărilor în forma tumorală şi congenitală.

Prin terapia sindromului adipozo-genital se face şi profilaxia unei serii de tulburări endocrine care pot apărea în viaţa adultă la un adipozo-genital, cum este obezitatea hipertensivă osteo-patică (sindromul bazofil).

Scanned with OKEN Scanner

DIABETUL INSIPID

Diabetul insipid este un sindrom neuro-hipofizar, caracterizat prin polidipsie şi poliurie intensă, cu densitate urinară mică şi uniformă, fără glicozurie şi fără leziuni renale.

Cercetările experimentale făcute spre sfîrşitul secolului al XIX-lea şi începutul secolului al XX-lea au arătat că extirparea hipofizei, secţionarea tulpinii hipofizare sau vătămarea centrilor infundibulo-tuberieni fac să apară diabetul insipid.

Simptomatologie. În diabetul insipid găsim numeroase simptome subiective şi obiective, care nu au aceeaşi importanţă ca semnificaţie semeiologică şi patogenică. Unele sînt caracteristice sindromului (poliuria hipostenică, aglicozurică etc.), altele sînt consecinţa primelor (insomnie, tulburări senzoriale diverse etc.).

Poliuria este unul din simptomele principale ale sindromului. Diureza atinge proporţii neîntîlnite în nici o altă boală. Bolnavii pot urina, în 24 de ore, pînă la 8 litri în formele uşoare, între 8 şi 12 litri în cele mijlocii, şi mai mult de 12 litri în cele grave. Cea mai intensă poliurie cunoscută în literatură a fost observată de Trousseau la o bolnavă care urina 40 de litri în 24 de ore.

Poliuria poate fi influenţată de numeroşi factori endogeni sau exogeni. În general orice factor capabil să accentueze setea agravează poliuria. Astfel de factori sînt: alimentele sărate, alcoolul, căldura, munca fizică, stările psiho-nevrotice etc.

Poliuria se reduce în stările febrile, după administrare de piramidon, după narcotice, în perioada postoperatoare şi în sarcină (în această ultimă situaţie intervenind hipofiza posterioară a fătului).

Un număr de hormoni pot influenţa sau nu poliuria. Astfel, tiroxina accentuează poliuria, în timp ce insulina nu o modifică.

Reglarea secreţiei urinare este adînc tulburată. Dacă urmărim diureza spontană în curs de 24 de ore, putem constata aspectul dezordonat al eliminării urinare.

Eliminarea unei mari cantităţi de urină, care depăşeşte la unii bolnavi 1 500 ml, pune de asemenea problema capacităţii vezicale în diabetul insipid.

Observaţiile noastre ne-au arătat că în diabetul insipid capacitatea vezicală creşte cu 30—300% faţă de normal. Interesant este faptul că, prin tratamentul cu hipofiză posterioară, capacitatea vezicală scade, fără a se normaliza. Acest fapt ne arată şi gradul de reversibilitate a tulburărilor datorite dereglării sistemului care asigură o micţiune normală.

Tulburarea adîncă a diurezei poate fi pusă în evidenţă şi prin proba apei. Graficul diurezei după ingestia de 1 000—1 500 ml de apă este foarte caracteristic: în prima oră se produce o eliminare masivă (tahiurie), elementele de compoziţie ale urinii sînt normale cantitativ, dar eliminate la o concentraţie foarte joasă; urina eliminată la sfîrşitul celor 4 ore depăşeşte ingestia (bilanţ negativ). Proba apei este greu suportată de bolnavi, din cauza setei intense.

Poliuria neçompensată duce la o deshidratare intensă a ţesuturilor, în special a mucoaselor. Un număr mare de simptome secundare decurg din această deshidratare: cefalee, febră, greaţă, disfagie, vărsături, suprimarea secreţiei sudorale, agitaţie psihomotoare, cu forme delirante în unele cazuri.

Caracterele fizico-chimice ale urinii, în diabetul insipid, sînt necesare în stabilirea diagnosticului şi îndeosebi a diagnosticului diferenţial al poliuriilor.

Urina este palidă, apoasă, cu densitatea cuprinsă între 1,001 şi 1,005. Densitatea este ceva mai crescută în urina de noapte. Eliminările minerale sînt normale, calculate în 24 de ore. Diluţia lor este foarte mare, totuşi s-a susţinut că acidul uric urinar este scăzut.

Scanned with OKEN Scanner

Nu se găsesc substanțe patologice în urină; eliminările provocate și constanta Ambard sînt normale din acest punct de vedere.

Caracterele fizice și chimice ale urinii în acest sindrom arată că rinichiul a pierdut capacitatea de a concentra, pierdere care poate fi corectată prin administrare de extracte de hipofiză posterioară.

Sărurile mercuriale, care măresc diureza la omul normal, o inhibează la bolnavii cu diabet insipid, provocînd în același timp o eliminare crescută de acid uric, calciu și cloruri. Apa acidă și alcalină crește diureza în diabetul insipid, spre deosebire de omul sănătos, la care apar răspunsuri diferențiate.

Polidipsia este un alt simptom fundamental al diabetului insipid. Ea este proporțională cu intensitatea setei. Setea este așa de intensă, încît bolnavii, în lipsa apei, își beau propria lor urină. A fost comunicată observația unei fete, care a băut cerneală.

Reducerea sau suprimarea ingestiei de apă este urmată de apariția unui număr însemnat de tulburări: febră, cefalee, suprimarea secreției sudorale, deshidratare, agitație psihomotoare, halucinații etc. Ele pot lua aspecte grave, dacă interdicția hidrică se prelungește. Tulburările psihomotoare se intensifică în așa măsură, încît iau aspectul unei adevărate nebunii prin sete.

Polidipsia care însoțește o poliurie insipidă trebuie considerată cu mare discernămînt. Relația dintre sete și poliurie în diabetul insipid este astăzi dintre cele mai discutate, neajungîndu-se încă la un acord.

Am putut constata în poliuria insipidă existența unei polidipsii, care depășește proporțional intensitatea poliuriei. Am denumit acest fenomen „coeficient potofilic"; este unul din semnele care exprimă intensitatea tulburărilor nevrotice din diabetul insipid. Intensitatea lui este determinată de gradul dereglării activității nervoase superioare; are un caracter funcțional și poate fi redus prin ruperea condiționărilor și reeducarea bolnavului.

În diabetul insipid lezional, cura de sete reduce de fapt acest coeficient și nu polidipsia de fond, care este legată de incapacitatea de concentrație renală prin lipsa hormonului antidiuretic.

În clinică s-au făcut încercări de a diferenția 2 forme patogenice de diabet insipid: forma cu polidipsie inițială și cea cu poliurie inițială. S-a propus cura de sete ca un bun mijloc de diferențiere.

Aplicarea acestei probe la bolnavii noștri ne-a arătat că se poate diferenția poliuria insipidă endocrină de formele nevrotice pseudoendocrine. Niciodată un diabet insipid endocrin n-a cedat la cura de sete și nici un bolnav nu a putut să o suporte mai multe ore. În aceste cazuri s-a obținut totuși o reducere a cantității de lichid ingerat, dar caracterul deficitar al sindromului a rămas intact, adică imposibilitatea rinichiului de a concentra urina.

În schimb, polidipsia poate fi redusă, ca și poliuria consecutivă, la bolnavii nevrotici la care ingestia de apă este primitivă și poliuria secundară, sau la acei bolnavi cu fenomene de epuizare funcțională a sistemului neuro-hipofizar.

Insomnia este, în egală măsură, o consecință a poliuriei și a setei. Diverse tulburări senzoriale și vegetative pot apărea de asemenea la poliuricii necompensați: tulburări de vedere, labilitate termică, tahicardie și tulburări vasomotoare.

Tulburările activității nervoase superioare sînt variabile ca intensitate și număr, de la caz la caz, cu atît mai accentuate cu cît diabetul insipid este mai intens, durează de mai multă vreme și evoluează pe un fond psihopatic premorbid.

În diabetul insipid se formează cu ușurință reflexe condiționate în legătură cu setea și apa. În formele nevrotice aceste condiționări sînt de mare importanță pentru etiologia și tratamentul bolnavilor.

Tulburările activității nervoase superioare sînt în unele cazuri atît de intense, încît conduc la apariția de psihoze, îndeosebi de tipul maniaco-depresiv și isteric, sau la dezagregarea personalității, cu incapacitate de muncă și comportament asocial.

În categoria tulburărilor nevrotice care apar la cazurile de diabet insipid trebuie amintită și dipsomania. Între aceste 2 boli există fără îndoială relații care ar merita să

fie clarificate. Este desigur excesiv să considerăm că dipsomania este o formă a diabetului insipid, în care apa este înlocuită cu alcoolul, deşi în unele cazuri apropierea pare verosimilă. Este cunoscut cazul unui bolnav — comunicat de Trousseau — care consuma într-o zi 20 de litri de vin şi 1 litru de alcool, fără a da semne de ebrietate.

În aceeaşi categorie de idei poate fi susţinută şi problema polidipsiei nevrotice (polidipsia apărînd înaintea poliuriei), care prezintă un mare interes pentru diagnosticul diferenţial al diabetului insipid organic şi funcţional.

Tulburările de metabolism, cu excepţia celui hidric, nu sînt caracteristice şi sînt relativ puţin studiate. Metabolismul general este modificat, numai în măsura în care intervin alte boli endocrine, viscerale sau de sistem. Metabolismul bazal este de regulă normal, rareori cu tendinţă la creştere sau scădere.

Acţiunea dinamică specifică este modificată numai în măsura modificărilor endocrine asociate şi mai ales a vătămării hipofizei anterioare prin tumori sau traumatisme.

Metabolismul glucidic nu este tulburat decît în cazurile rare, de coexistenţă a celor 2 forme de diabet. Am întîlnit în unele cazuri de diabet insipid o glicemie spre limita superioară.

Problema metabolismului glucidic în diabetul insipid şi a relaţiilor cu diabetul pancreatic nu este suficient lămurită şi necesită noi cercetări.

Metabolismul lipidic şi protidic nu suferă modificări caracteristice.

De un deosebit interes sînt tulburările metabolismului mineral, dintre care cele mai bine cunoscute sînt acelea ale natremiei. În diabetul insipid metabolismul sodiului este labil şi poate fi perturbat, ca urmare a dereglării complexe a metabolismului apei şi al electroliţilor legaţi de circulaţia apei în ţesuturi şi sînge.

Patologia endocrină a diabetului insipid, cu excepţia hipofizei, nu are nimic caracteristic. Se pot întîlni tulburări în diverse glande endocrine, care apar după constituirea diabetului insipid, cum ar fi nanismul hipofizar, amenoreea primară, infantilismul hipofizar, spasmofilia etc.

Cele mai frecvente sindrome endocrine întîlnite în diabetul insipid aparţin patologiei creşterii şi celei gonadice. Aceste tulburări apar mai frecvent în formele grave, instalate în timpul copilăriei.

Patologia viscerală a diabetului insipid este destul de redusă. Cele mai frecvente tulburări apar în tractul gastro-intestinal; cele renale urmează imediat, şi în al treilea rînd cele cardio-pulmonare.

Ingestia de lichide produce o distensie gastrică şi o suprasolicitare aproape permanentă a fibrei musculare.

Bolnavii au senzaţia de balonare, greutate epigastrică şi uneori dureri. Patologia renală în diabetul insipid este exprimată prin tulburările diurezei. Avem impresia că prin suprasolicitare se creează, cu timpul, leziuni în rinichi, manifestate prin pierderea definitivă a capacităţii de concentrare. În aceste cazuri rinichiul nu mai răspunde la hormonul antidiuretic.

La unii bolnavi apar tulburări cardiace şi respiratoare, legate de ingestia apei.

Formele clinice ale diabetului insipid prezintă un interes deosebit pentru diagnostic, prognostic şi tratament.

Se pot diferenţia, după intensitatea fenomenelor morbide, forme *uşoare* (fruste) şi *grave* de diabet insipid. Noi considerăm că aparţin primei categorii bolnavii cu o poliurie cuprinsă între 3 şi 5 litri în 24 de ore, iar celei de-a doua, bolnavii cu o diureză depăşind 20 de litri.

După Şereşevski, se pot diferenţia un diabet insipid *simptomatic* şi unul *idiopatic*. În prima formă clinică este vorba de apariţia poliuriei insipide, în cadrul altei boli, iar în cea de-a doua, de localizarea procesului morbid în diencefal-hipofiză.

Considerăm eventualitatea unui diabet insipid familial ca fiind excepţională.

Scanned with OKEN Scanner

Observaţiile noastre ne fac să susţinem existenţa unei serii de forme clinice bine caracterizate. Astfel, există o formă *distrofică*, pe care o găsim ori de cîte ori diabetul insipid apare în decursul perioadei de dezvoltare, mai ales sub vîrsta de 10 ani.

Diabetul insipid la copii se caracterizează nu numai prin tulburările de creştere, dar şi printr-un număr de alte simptome, cum ar fi scăderea marcată a poftei de mîncare, constipaţie, piele uscată, stare de neliniştе continuă, etc. El poate apărea la vîrsta cea mai fragedă. Au fost descrise cazuri la care boala a apărut la 4 şi 10 luni.

Existenţa unui diabet insipid *lezional* şi a unuia *funcţional* este frecvent confirmată de observaţiile noastre. Existenţa unei forme diencefalo-hipofizare cu caracter lezional nu mai poate fi pusă la îndoială.

Apropiate de această situaţie sînt cazurile de diabet insipid la care nu se poate determina cauza care a făcut să apară boala.

Sînt bolnavi la care polidipsia şi poliuria apar fără nici o legătură cu un traumatism, infecţie sau leziune diencefalo-hipofizară; în schimb, constatăm că boala s-a instalat brusc, după conflicte, constrîngeri morale, suprаîncordare nervoasă prelungită etc. În astfel de cazuri, primul simptom care apare este polidipsia, spre deosebire de forma lezională, unde apare întîi poliuria.

Este clar că în aceste cazuri diabetul a apărut în legătură cu dereglarea activităţii nervoase superioare; este vorba deci de un diabet insipid nevrotic.

Weil a susţinut existenţa unei forme clinice caracterizate prin hipercloremie, hiperclorurie, hiperosmoză, în care regimul declorurat, hormonul antidiuretic şi sărurile mercuriale scad diureza şi cresc concentraţia urinii.

Pe lîngă această formă clinică ar exista şi una cu hipocloremie, hiperclorurie, hipoosmoză, în care agenţii care reduc diureza în prima formă sînt mult mai puţin, sau de loc activi.

De fapt, această clasificare nu este confirmată de realitatea clinică. Au fost observaţi bolnavi care în decursul bolii au prezentat succesiv semnele umorale aparţinînd celor 2 forme, iar reactivitatea la agenţii citaţi nu este conformă cu clasificarea expusă, după cum a arătat Franck.

Observaţiile noastre ne fac de asemenea să ne îndoim de realitatea celor 2 forme clinice, susţinute de Weil. Un punct de vedere asemănător a fost susţinut de C.I. Parhon şi de W. Falta.

O altă formă clinică, ceva mai rară, pe care trebuie să o considerăm ca atare, deşi se încadrează în grupul diabetului insipid lezional, este forma *tumorală*. Este vorba de bolnavi care, pe lîngă semnele poliuriei insipide le au şi pe acelea ale unei tumori intracraniene. Această formă clinică este caracterizată printr-un număr de simptome, care prin varietatea şi intensitatea lor colorează în mod diferit fiecare caz şi dau în general acestei forme o configuraţie morbidă caracteristică.

În sfîrşit, tot aşa de justificată socotim izolarea unei forme metabolice în care diabetul insipid se însoţeşte de caşexie sau de obezitate.

Diabetul insipid se poate asocia cu diverse sindrome hipotalamo-hipofizare, ca sindromul adipozo-genital, infantilismul, nanismul, caşexia hipofizară etc.

Acromegalia, gigantismul, acromicria se pot de asemenea asocia cu diabetul insipid. Aceste asociaţii par a imprima caractere evolutive particulare poliuriei insipide. Spre exemplu: diabetul insipid era mult mai pronunţat la o bolnavă acromegaloidă decît la una acromicrică sau microsomică.

De un deosebit interes este coexistenţa diabetului insipid cu cel zaharat. Cazurile de acest fel sînt rare.

S-a semnalat la bolnavii cu diabet insipid un profil în platou al diagramei hiperglicemiei provocate şi o glicemie la limita superioară, 120—145 mg%. Semnificativ este faptul că aceste modificări de tip prediabetic dispar după tratamentul cu hipofiză posterioară.

A fost de asemenea observată asociaţia cu hipogenitalism şi chisturi de ovar.

Ca şi celelalte boli hipofizare, diabetul insipid poate fi însoţit de epilepsie.

Diabetul insipid poate fi una din manifestările bolii Schuller-Christian, sindromul prezentînd atunci în plus exoftalmie, hipercolesterolemie, diaree, decalcificare lacunară a bolţii craniene şi decalcificări ale altor oase, ca: femurul, coxalul, maxilarul inferior, bolta orbitară, mai rar vertebrele. Decalcificarea bolţii craniene poate merge pînă la perforarea osului. S-a arătat că lacunele osoase sînt datorite proliferării celulelor reticulo-endoteliale xantomatoase (încărcate cu colesterol). Diabetul insipid apare în această boală ca urmare a localizării xantomatozei la nivelul regiunii diencefalo-hipofizare.

Evoluţia sindromului poliuric insipid are o durată variind între 20 şi 50 de ani, după natura factorului etiologic. Infecţiile cronice dau un sindrom poliuric mai redus ca intensitate, iar sifilisul secundar dă forme vindecabile. Evoluţia este progresivă în tumorile hipofizare sau ale regiunii periselare. Formele posttraumatice sînt mai benigne.

Scanned with OKEN Scanner

Bolnavii sucombă din alte cauze şi nu direct din cauza poliuriei insipide.

Diagnosticul unui diabet insipid se face pe baza semnelor caracteristice ale acestei boli şi a configuraţiilor morbide asemănătoare. Condiţiile de apariţie, caracterele poliuriei, hipo- şi izostenuria, polidipsia, răspunsul la tratamentul cu hipofiză posterioară sînt semnele principale pe baza cărora putem elabora un diagnostic.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu un număr de boli care au în comun cu diabetul insipid unul sau mai multe semne.

Prima eventualitate pe care trebuie s-o luăm în discuţie este cea a diabetului zaharat. Diagnosticul diferenţial nu prezintă de obicei dificultăţi. Trebuie să ne reamintim că în diabetul zaharat polidipsia şi poliuria sînt moderate, urina conţine cantităţi variabile de glucoză şi este hiperstenurică; există hiperglicemie şi alte semne caracteristice.

Potomania este un simptom, în cadrul unei psihoze care poate fi diagnosticată, sau al psihopatiilor de reacţie. Potomania se întîlneşte cu cea mai mare frecvenţă în isterie sau la indivizii isteroizi.

Polidipsia prin obişnuinţă sau imitaţie se diagnostichează cu ajutorul anamnezei, al răspunsului favorabil şi durabil prin reeducare. Proba şi cura de sete sînt bine suportate, urina se concentrează şi nu apar tulburările pe care le întîlnim în diabetul insipid lezional.

Mai dificil este diagnosticul diferenţial cu diabetul insipid renal, sindrom renal care nu este încă bine conturat. S-a susţinut că în diabetul insipid renal ar exista o anomalie primitivă, uneori familială, a celulei renale, datorită căreia este necesară o cantitate mai mare de apă pentru eliminarea unei substanţe. Ar fi vorba de un defect în capacitatea de concentrare.

De asemenea, o diureză de 5—6 litri în 24 de ore, cu izo- şi hipostenurie, care se poate întîlni într-o scleroză renală, poate crea dificultăţi în diagnostic.

Prezenţa albuminei şi a cilindrilor în urină, azotemia, hipertensiunea arterială şi probele deficitare ale eliminărilor urinare trebuie utilizate pentru stabilirea diagnosticului diferenţial.

Prognosticul este diferit, după natura agentului etiologic, felul şi intensitatea leziunii, gravitatea deficitului neuro-hipofizar, felul bolilor asociate şi gradul de răspuns la terapeutica aplicată.

În general, este mai benign în diabetul nevrotic decît în cel lezional. În acesta din urmă coeficientul de gravitate este mai ridicat în cazurile de tumori primitive sau metastatice ale regiunii infundibulo-hipofizare.

Prognosticul este favorabil în cazurile cu poliurie moderată — sub 5 litri în 24 de ore — cu răspuns bun la hipofiza posterioară, administrată intranazal la bolnavii capabili să urmeze regimul alimentar necesar şi să accepte reeducarea prin cura de sete intermitentă.

Etiologie şi morfopatologie. Orice factor capabil să vatăme integritatea anatomică sau funcţională a sistemului neuro-hipofizar, care intervine în secreţia hormonului antidiuretic, poate provoca apariţia unui diabet insipid. Primul loc îl ocupă tumorile primitive ale regiunii infundibulo-hipofizare sau metastatice.

Între tumori domină cele maligne. Neoplasmul mamar dă cele mai frecvente metastaze în hipofiză.

Procesele inflamatoare urmează imediat, ca frecvenţă, după tumori. Localizarea sifilisului, a tuberculozei sau a unei supuraţii în regiunea infundibulo-hipofizară face să apară o poliurie insipidă.

Bolile microbiene cele mai diferite pot provoca apariţia unui diabet insipid.

De un deosebit interes pentru etiologia şi patogenia diabetului insipid sînt cazurile în care infecţia este situată în afara regiunii infundibulo-hipofizare sau a cutiei craniene. Goia a consemnat observaţia a 4 bolnavi cu amigdalită cronică, care au fost vindecaţi după ablaţia amigdalelor.

Urmează, în ordinea frecvenţei, traumatismele: fracturile de bază, hemoragiile posttraumatice care interesează regiunea selară sau părţile moi vecine şi care pot face să apară un diabet insipid. Au fost citate observaţii de poliurie insipidă apărută după accidente de aviaţie, accidente sportive sau răniri în război.

Scanned with OKEN Scanner

Diabetul insipid poate apărea în legătură cu leziunile provocate de alte sindrome endocrine (acromegalia, sindromul adipozo-genital, caşexia hipofizară etc.).

Poliuria insipidă a fost observată şi în unele cazuri de epilepsie, hidrocefalie, tumori pineale sau ale ventriculului al III-lea, în hemoragiile cerebrale etc.

Oricare ar fi agentul etiologic al unui diabet insipid şi caracterul leziunii produse, rămîne totdeauna deschisă problema localizării: în hipofiză sau în hipotalamus. Chiar cînd se găseşte o tumoare sau un proces distructiv inflamator, posthemoragic, etc. în hipofiză sau în centrii infundibulari, este mai prudent să vorbim despre leziuni în complexul infundibulo-hipofizar, care intervine în metabolismul apei.

În legătură cu condiţiile şi factorii care fac să apară un diabet insipid, trebuie să citäm şi sarcina. Diabetul insipid a recidivat, într-unul din cazurile citate de Priopski, în sarcina următoare.

Am avut ocazia să observäm la o bolnavă şi o situaţie inversă: dispariţia diabetului insipid în timpul sarcinii.

Se pare că diabetul insipid este mai frecvent la bărbaţi. Într-o statistică sovietică, din 128 de bolnavi, 71 au fost bărbaţi.

Patogenia diabetului insipid a dat naştere, în decursul ultimelor 5 decenii, la numeroase discuţii şi interpretări.

Deşi patogeniile localiste şi anatomo-clinice ale primei perioade nu mai prezintă astăzi decît un interes istoric, totuşi cunoaşterea lor preliminară este necesară pentru a înţelege patogenia de sistem.

Teoria hipofizară a diabetului insipid se bazează pe numeroase fapte de observaţie clinică şi experimentală.

Vassale şi Sacchi (1883) au fost primii autori care au observat că după extirparea hipofizei posterioare apare o poliurie.

Într-un mare număr de observaţii anatomo-clinice s-au constatat leziuni distructive în hipofiza posterioară, produse de tumori primitive sau metastatice ale regiunii infundibulare, de infecţii sau traumatisme (capitolul de morfopatologie).

Tot în sprijinul teoriei posthipofizare a diabetului insipid au fost şi cercetările făcute cu sînge provenit de la un animal hipofizectomizat. Un cîine normal devine poliuric dacă primeşte prin transfuzie sîngele provenit de la un animal hipofizectomizat. Poliuria dispare dacă sîngele este bogat în hormoni posthipofizari.

Prin experienţa capului încrucişat se poate, de asemenea, demonstra rolul hipofizei posterioare în apariţia poliuriei insipide.

Acţiunea exercitată de extractele posthipofizare asupra diurezei în general, şi asupra poliuriei din diabetul insipid, în special, este un alt argument puternic în sprijinul teoriei hipofizare a diabetului insipid.

Efectul administrării de posthipofiză dă impresia de înlocuire a unui hormon care lipseşte în organismul bolnavului. De altfel, în terapeutica endocrină acţiunea posthipofizei este un exemplu tipic de medicaţie de substituţie.

Bazat pe cercetările sale personale, Atabek susţine că în apariţia poliuriei insipide nu poate fi vorba de o scădere a capacităţii de concentrare a tubilor renali, ci de insuficienta reţinere a apei în organism, ca urmare a tulburării metabolismului sodiului.

Cercetări experimentale, întreprinse în anii următori, au arătat că prezenţa hipofizei anterioare este necesară nu numai pentru apariţia unui diabet insipid, prin distrugerea hipofizei posterioare, dar şi în poliuria insipidă care apare după leziuni în hipotalamus.

Teoria infundibulo-tuberiană este tot aşa de localistă, ca şi teoria hipofizară. A fost elaborată pe baza unui număr de cazuri anatomo-clinice şi cercetări experimentale, şi anume: a fost observată apariţia diabetului insipid la bolnavi cu hipofiză intactă şi cu leziuni în regiunea infundibulo-tuberiană.

Cazurile de diabet insipid, apărute la bolnavi care au suferit de encefalită epidemică, pledează pentru o leziune primitiv nervoasă în diabetul insipid.

La aceste constatări anatomo-clinice se adaugă şi numeroase cercetări experimentale, care au demonstrat intensa participare a regiunii infundibulo-tuberiene în apariţia poliuriei insipide.

Bazîndu-se pe cercetări experimentale, executate pe 80 de cîini, Karlik (1927) susţine că rolul principal în patogenia diabetului insipid îl are hipotalamusul. Au fost obţinute modificări poliurice după excitarea termică sau mecanică a hipotalamusului, după înţeparea planşeului ventriculului al IV-lea, după lezarea regiunilor vecine corpului restiform etc.

Aceste constatări experimentale arată intensa participare a sistemului nervos central în apariţia poliuriei.

Cercetări recente au arătat că hipotalamusul nu este numai o zonă de control nervos al hipofizei posterioare, dar are şi rol de neurocrinie. În regiunea supraoptică se găsesc pituicite şi produsele lor de secreţie merg de-a lungul tractului hipotalamo-hipofizar (Bargmann).

Scanned with OKEN Scanner

Aceste constatări aduc în discuţie însuşi locul de formare a hormonilor posthipofizari, o problemă în plină dezbatere în prezent.

Interpretarea exclusiv hipotalamică a diabetului insipid a fost de asemenea criticată, pentru faptul că nu ţine seama de existenţa porţiunii tuberale a hipofizei, care rămîne după extirparea glandei, precum şi de faptul că leziunile nucleilor hipotalamici produc, la rîndul lor, alterări în hipofiza posterioară.

Pe de altă parte, nu pot fi înlăturate cazurile anatomo-clinice şi experimentale, în care s-a arătat apariţia diabetului insipid după distrugerea posthipofizei.

C.I. Parhon a susţinut, de asemenea, că nu se poate imagina un diabet insipid cu o secreţie posthipofizară normală, oricare ar fi locul leziunilor.

Un număr de autori au căutat să înlăture acest exclusivism patogenic şi au propus *teoria infundibulo-hipofizară* a diabetului insipid.

Cercetările morfologice şi fiziologice recente au arătat că hipofiza şi diencefalul sînt aşa de strîns conexate, încît se poate vorbi de un sistem diencefalo-hipofizar.

După acest fel de a vedea problema, leziunea care provoacă diabetul insipid poate fi localizată, în unele cazuri, în hipofiza posterioară, iar în altele, în hipotalamus.

Cele mai convingătoare fapte în sprijinul patogeniei hipotalamo-hipofizare au fost aduse prin cercetările experimentale ale lui Fischer şi Ingram. Experimentînd pe pisică, aceşti autori au reuşit, servindu-se de electroliză, aplicată cu o tehnică riguroasă, să distrugă după voie hipofiza posterioară, tractul supraoptico-hipofizar (care a fost descris pentru prima oară de I.T. Niculescu şi D. Răileanu) şi tuberul sau nucleii supraoptici.

Prin aceste cercetări s-au adus elementele necesare pentru o trecere de la patogenia bazată pe leziuni localizate în hipofiză sau în infundibul, la patogenia bazată pe lezarea sistemului hipotalamo-hipofizar reglator al secreţiei de hormon antidiuretic în hipofiza posterioară.

O dată deplasată problema la nivelul unui sistem cu staţii multiple, apare necesară discutarea rolului ce revine şi altor organe sau ţesuturi în apariţia diabetului insipid. Patogenia expusă pînă aci a considerat numai staţia centrală a lanţului patogenic.

Un loc deosebit de important îl deţine de asemenea rinichiul. Este evident că un minus sau plus de hormon antidiuretic nu poate explica modificarea diurezei, fără a interveni în mecanismul secreţiei renale. Clarificarea acestei probleme se leagă de acţiunea hormonului antidiuretic pe ţesutul renal.

S-a demonstrat că hormonul antidiuretic, secretat de hipofiza posterioară în complexul reglator neuro-hipofizar, trece în sînge, se fixează pe coloizii plasmei şi ajunge în acest fel la rinichi, unde intervine intensificînd resorbţia tubulară a apei, fără a modifica filtrarea glomerulară. În lumina acestor fapte, hormonul antidiuretic apare ca un hormon cu acţiune renală. În diabetul insipid, resorbţia tubulară nu se mai face şi, ca urmare, diureza creşte, luînd aspectul poliuriei insipide.

Aceste cercetări ne conduc la concluzia că hormonii posthipofizari sînt hormoni funcţionali renali, iar sistemul hipotalamo-hipofizar un reglator al diurezei.

Patogenia diabetului insipid nu este integral clarificată. Rămîne deschisă problema tulburărilor funcţionale care intervin în producerea diabetului insipid nevrotic.

Observaţiile noastre clinice ne-au arătat marea frecvenţă a traumelor psihice în apariţia poliuriei insipide. Nu rareori am întîlnit bolnavi cu recidive, dacă traumele s-au repetat.

Cercetarea activităţii nervoase superioare, prin metoda reflexelor condiţionate şi analiza tipologică ne-au arătat că patogenia expusă mai sus trebuie completată prin arătarea rolului dereglărilor cortico-subcorticale în apariţia unui diabet insipid.

Ca urmare a dereglărilor care se produc în activitatea scoarţei apare o stare nevrotică, cu prezenţa unei inducţii pozitive sau negative în zonele subcorticale. Se instalează, în consecinţă, o inhibiţie a nucleilor excito-secretori din hipotalamus ai hipofizei posterioare, cu scăderea secreţiei de hormon antidiuretic şi apariţia consecutivă a poliuriei.

Fenomene asemănătoare sînt cunoscute în legătură cu gonadotrofina şi apariţia unei amenoree secundare.

În alte cazuri este posibilă instalarea unei condiţionări patologice la factorii de mediu, cu apariţia unei polidipsii primitive şi a unei poliurii secundare tardive, prin suprasolicitarea hipofizară şi renală. Această interpretare aduce în discuţie relaţia dintre polidipsie şi poliurie, problemă care a fost pusă încă din secolul trecut. În acea epocă s-a susţinut că polidipsia este fenomenul primar şi poliuria cel secundar. Această interpretare a fost susţinută de curînd de Kourilsky, în dezacord cu majoritatea autorilor, care socotesc că poliuria primitivă şi polidipsia secundară sînt caracteristice diabetului insipid, în timp ce situaţia inversă caracterizează potomania.

Scanned with OKEN Scanner

În interpretarea relației sete-poliurie, este necesar să ținem seama de faptul că hipotalamusul este nu numai o zonă reglatoare a diurezei, dar și a metabolismului apei în general. Acest ultim punct de vedere trebuie introdus în lanțul patogenic nevrotic al diabetului insipid.

Tratament. Oricare ar fi metoda sau procedeul terapeutic aplicat în diabetul insipid, obiectivul este totdeauna același: înlăturarea poliuriei și a polidipsiei. În acest scop ne servim de procedee chirurgicale, fizioterapice, hormonoterapice, dietetice și psihoterapice. Valoarea lor este inegală și în directă dependență de etiologia diabetului insipid.

Dată fiind complexitatea factorilor care intervin în apariția și evoluția unei poliurii insipide hipofizare, este necesar ca instituirea tratamentului să fie precedată de o anamneză riguroasă a fiecărui caz în parte, pentru a putea elabora o terapeutică individualizată.

Este necesar de asemenea să nu se uite că, oricare ar fi cauza unui diabet insipid, boala dezorganizează activitatea nervoasă superioară sau agravează tulburările preexistente, îmbogățindu-le. De aceea psihoterapia, ruperea relațiilor și asociațiilor condiționate defavorabile, crearea de noi legături, sugestia, vor fi constant aplicate.

Nu mai puțină importanță au factorii de mediu, care intervin hotărîtor în diabetul nevrotic și agravează pe cel lezional. Și asupra acestora terapeutul trebuie să intervină.

Ca metodologie, tratamentul diabetului insipid poate fi etiologic, patogenic și simptomatic.

Tratamentul etiologic este posibil în tumorile hipofizare sau ale bazei creierului care se însoțesc de poliurie insipidă, în meningo-encefalita luetică, tuberculoasă, în inflamațiile acute, cu localizare în această regiune, în malarie.

Rezultatele tratamentului etiologic sînt cu atît mai bune, cu cît acesta este aplicat mai devreme.

Diabetul insipid de origine tumorală însoțește, de regulă, un sindrom endocrin clasic sau este însoțit de semnele bine cunoscute ale tumorilor intracraniene.

În privința tratamentului chirurgical al tumorilor hipofizare putem spune, în general, că extirparea tumorii este urmată de dispariția poliuriei insipide.

Tumorile metastatice ale regiunii infundibulo-hipofizare se tratează numai radioterapic, cu rezultate care sînt în funcție și de situația clinică a tumorii de origine.

Meningo-encefalita luetică se tratează cu iodură de potasiu, săruri mercuriale și penicilină. Rezultatele sînt foarte bune, obținîndu-se vindecarea în cîteva săptămîni. Tratamentul antiluetic rămîne ineficace dacă există leziuni sclero-gomoase în regiunea infundibulo-hipofizară.

În tratamentul diabetului insipid provocat de meningo-encefalita tuberculoasă și de infecțiile acute ale regiunii infundibulo-hipofizare, s-au deschis noi posibilități, prin folosirea pe scară largă a antibioticelor.

În tratamentul patogenic se utilizează o serie de procedee prin care se substituie hormonul antidiuretic hipofizar, se stimulează secreția lui sau se inhibează hipofiza anterioară, activatoare a diurezei.

În centrul terapiei patogene se află hormonoterapia cu extractul de posthipofiză sau cu fracțiunea sa antidiuretică-vasopresoare. Farini și von den Velden au arătat, în 1913, că extractele posthipofizare reduc poliuria în diabetul insipid.

Hormonoterapia posthipofizară este unul din cele mai tipice tratamente de substituție din endocrinologie. Efectul antidiuretic nu durează mai mult de 3—5 ore, pentru doza echivalentă a 10 u., administrată în pulbere sau soluție, în care perioadă de acțiune poliuria dispare, pentru a reveni cu aceeași intensitate după acest interval.

Extractul posthipofizar se administrează și în injecții subcutanate, în cantitate de 10 u. pe 1 ml, cu toate dezavantajele pe care le prezintă. De aceea noi nu-l utilizăm decît

Scanned with OKEN Scanner

în cazurile cu insomnie, din cauza polidipsiei şi poliuriei nocturne, sau în tratamente de condiţionare.

Trebuie să adăugăm că, în unele cazuri, chiar la doza minimă pe care am indicat-o pot apărea fenomene de intoleranţă, şi anume: colici intestinale cu scaune apoase, dureri lombare, cefalee şi ameţeli, paloare şi stare de rău. În asemenea cazuri, dacă sîntem obligaţi să continuăm administrarea subcutanată, reducem doza.

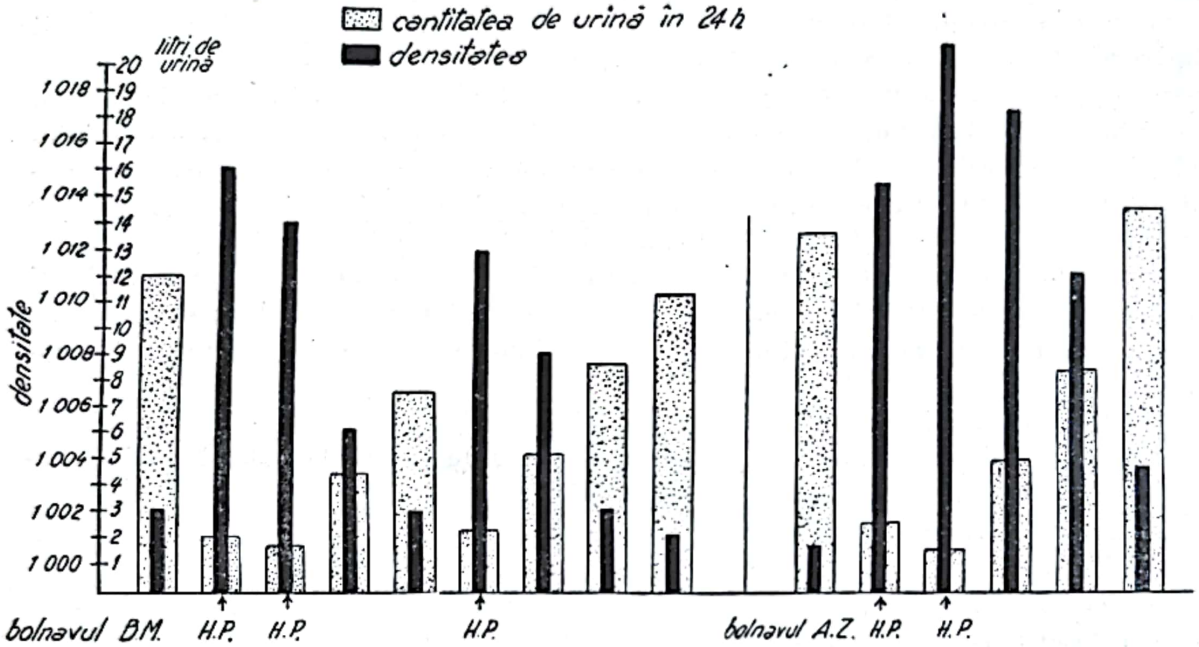


Fig. 106 — Reducerea poliuriei şi a hipostenuriei după administrare de posthipofiză în resorbţie lentă (Şt. M. Milcu).

Pentru a evita absorbţia rapidă şi acţiunea efemeră a extractului posthipofizar administrat subcutanat, s-a propus încorporarea sa într-un excipient greu resorbabil, obţinîndu-se rezultate bune (fig. 106).

Administrarea pe cale nazală a pulberii degresate de hipofiză posterioară, preconizată în 1922 de Blumgart, este mai uşor de aplicat şi dă rezultate mai bune decît calea subcutanată. Se administrează 2—4 prize pe zi a 0,05 g fără întrerupere, dat fiind caracterul substitutiv al tratamentului. Doza zilnică va fi adaptată la intensitatea diabetului. Bolnavul va fi instruit cum să prizeze pulberea. Dacă bolnavul deprinde bine această tehnică şi pulberea este bine preparată şi activă, se obţine o corectare foarte bună a poliuriei.

Hipofiza posterioară nu este suportată de bolnavii alergici şi este fără efect în cazurile cu rinită atrofică sau inflamaţii ale mucoasei nazale. Pentru a evita iritarea mucoasei, pe care o produce administrarea prelungită de pulbere de hipofiză, este necesară intercalarea unei pauze de 1—2 zile la 7—10 zile după administrare.

Durata de acţiune a unei doze de 0,05 g pulbere de hipofiză posterioară este variabilă, după conţinutul în hormon antidiuretic, care este în directă legătură cu condiţiile fiziologice ale animalelor în momentul sacrificării, cu acelea de recoltare, conservare şi preparare a pulberii. De aceea există uneori mari diferenţe de activitate pentru aceeaşi greutate. În genere, 1 mg de pulbere trebuie să conţină 2 u.

S-a preconizat administrarea pe cale nazală, nu numai a pulberii de hipofiză posterioară, dar şi a hormonului antidiuretic, în soluţie apoasă. În acest scop se pulverizează

intranazal soluţia de pitresină, cu ajutorul unui pulverizator obişnuit, sau se introduc în nas mici tampoane de vată îmbibată cu hormonul antidiuretic posthipofizar.

Trebuie să reamintim că administrarea hormonului antidiuretic în exces produce edeme, dureri de cap, convulsii, crampe abdominale, diaree şi alte fenomene de şoc. În acest caz se întrerupe administrarea şi se dau ca antidot diuretice, îndeosebi sărurile de mercur.

Hormonul antidiuretic este inactivat în tractul gastro-intestinal, dacă se administrează pe cale bucală.

O dată cu izolarea intermedinei, s-a propus utilizarea acesteia, datorită acţiunii e antidiuretice. Ar avea avantajul unei acţiuni mai puţin violente, dar şi dezavantajul unei acţiuni mai puţin durabile.

Pentru inhibarea lobului anterior hipofizar au fost întrebuinţaţi estrogenii şi progesteronul. După încetarea tratamentului, poliuria reapare.

În chimioterapia simptomatică a diabetului insipid au fost încercate un număr de substanţe: piramidonul, luminalul (0,1—0,3 g pe zi), extractul de valeriană în doze mari, aspirina, antipirina, fenacetina, histamina, morfina şi bromura de sodiu. Cea mai activă substanţă s-a dovedit a fi piramidonul care, în doză de 2 g scade poliuria timp de 8 ore.

O acţiune antidiuretică paradoxală şi greu de explicat o au, în diabetul insipid, sărurile mercuriale. Acest fenomen a fost semnalat de Bauer şi Ascher, iar recent de Krakov. Probabil că aceste substanţe reduc poliuria, prin declorurarea tisulară şi scăderea filtratului glomerular.

Alături de aceste medicamente pot fi citate şi substanţele hipertermizante, proteinoterapia etc. Febra reduce setea şi poliuria la diabetici. Practicarea unei piretoterapii timp de 2—6 săptămîni, cu administrare de substanţe piretogene la 3—5 zile, poate constitui un procedeu potrivit pentru tratamentul formelor nevrotice sau corectarea coeficientului psihopatic, sau ca agent de recondiţionare.

De mare utilitate pot fi toate aceste substanţe pentru tratamentul reflex-condiţionat al diabetului insipid, care asigură vindecarea în formele nevrotice, precum şi reducerea coeficientului potofil psihopatic în formele lezionale.

În acest scop, am utilizat administrarea condiţionată a pulberii de ipeca, a pilocarpinei şi priza nazală a unei pulberi organice inerte, dar întrutotul asemănătoare pulberii de posthipofiză.

Psihoterapia şi reducerea setei constituie procedee capabile să modifice dezechilibrul activităţii nervoase superioare şi să reducă intensitatea poliuriei.

Supunerea bolnavilor la cura de sete reuşeşte să reducă cu 30—40% ingestia de apă, ameliorează tabloul clinic şi scade suprasolicitarea sistemului de organe şi ţesuturi care întreţin poliuria.

Cura de sete nu trebuie considerată numai ca o probă de diagnostic, dar şi ca un excelent procedeu terapeutic, asemănător cu regimul sărac în glucide în diabetul zaharat.

Pentru practicarea curei de sete, este nevoie de o internare în clinică, izolarea bolnavului în cameră fără conductă de apă, o supraveghere specializată şi administrarea de substanţe care cresc inhibiţia sistemului nervos central (luminal, bromuri etc.). Se va aplica un plan al ingestiei de apă, cu reducerea treptată, introducînd cît mai multe elemente constante de condiţionare şi de formare a unui stereotip.

Somnoterapia este un alt procedeu care poate să ajute rezolvarea cazurilor de diabet insipid nevrotic sau cu intense tulburări psihomotoare, îndeosebi la bolnavii agitaţi. Am aplicat acest procedeu cu rezultate bune. Somnoterapia a fost obţinută prin doze fracţionate de luminal, de 0,20—0,30 g pe zi, asociate cu 1,5—3 g de bromură de calciu.

Regimul alimentar nu este indiferent pentru un bolnav cu diabet insipid. Observaţii clinice vechi au arătat că regimul hiperclorurat şi hiperazotat agravează poliuria şi poli-

Scanned with OKEN Scanner

dipsia. Vom recomanda deci acestor bolnavi o reducere la maximum a hranei bogate în sare şi proteine. Alcoolul are de asemenea o acţiune agravantă asupra polidipsiei; este deci necesar să dăm indicaţii restrictive şi în această privinţă.

În sfîrşit, nu trebuie să uităm mediul de viaţă profesională şi familială al bolnavului. În acesta vom găsi totdeauna factori morbizi, care provoacă diabetul nevrotic sau agravează pe cel lezional. Anamneza adîncită, îndeosebi a începutului bolii, ne va da indicaţiile necesare; corectarea şi mai ales îndepărtarea factorilor patogeni sau a stereotipurilor vor contribui cel puţin la ameliorarea diabetului insipid şi vor crea prima condiţie de eficienţă a medicaţiei.

Agenţii fizici au fost aplicaţi într-un număr de cazuri, cu rezultate variabile. Au fost aplicate ionoforeza, diatermia şi roentgenterapia.

SINDROMUL HIPERHIDROPEXIC

Sindromul hiperhidropexic, izolat în 1933 de C. I. Parhon, este caracterizat prin oligodipsie şi oligurie, cu densitate urinară crescută şi edeme, fără alterări renale.

Simptomatologie. Simptomele care caracterizează acest sindrom sînt: *a)* scăderea cantităţii de urină, eliminată în 24 de ore; *b)* creşterea densităţii urinare; *c)* diminuarea setei şi deci a ingestiei de lichide; *d)* retenţia de apă urmată de: 1) infiltrarea ţesuturilor şi edeme; 2) creştere în greutate, uneori foarte accentuată; 3) întîrziere în eliminarea apei ingerate; 4) creşterea duratei în resorbţie a bulei de edem.

Retenţia de apă reiese bine cînd studiem proba eliminării apei ingerate.

Sindromul pare a se asocia adesea cu diferite forme de obezitate, cu sindromul bazofil sau cu alte sindrome hipofizare.

Analiza tabloului clinic al diverselor cazuri publicate pînă acum, de sindrom hiperhidropexic, ne arată că la cele 7 semne, descrise iniţial de Parhon, trebuie să adăugăm obezitatea, tulburările menstruale — caracterizate prin amenoree sau hipomenoree, cefalee sau migrene frecvente — edemul conjunctival, creşterea colesterolului sanguin, absenţa oricărui element patologic în urină (albumină, hematii etc.).

Forme clinice. Acest sindrom are mai multe forme clinice, diferenţiate prin prezenţa sau absenţa obezităţii şi prin caracterul permanent sau periodic al edemelor.

Retenţia *hidro-lipomatoasă* caracterizează forma clinică cea mai frecventă, care coincide cu ceea ce Zondek a descris ca obezitate cu retenţie de apă şi săruri.

În cazurile comunicate în literatură şi în observaţiile noastre personale, am notat scăderea metabolismului bazal, creşterea colesterolului, tulburări menstruale şi insuficienţă sexuală la bărbaţi.

Forma *edematoasă*, fără lipomatoză, este caracterizată prin intensitatea edemelor care apar pe primul plan. Edemele au o localizare variabilă, sînt moi şi nedureroase.

Această formă clinică este greu de diferenţiat de edemele hipofizare simptomatice, care pot apărea şi prin alte mecanisme decît acel al hiperhidropexiei.

Hiperhidropexia periodică ar putea fi considerată ca o a treia formă clinică a sindromului. Aceasta este caracterizată prin prezenţa edemelor numai în anumite perioade de timp. Cel mai caracteristic exemplu de acest fel îl constituie edemele premenstruale, explicabile prin acţiunea inhibitoare exercitată de foliculină asupra lobului anterior.

Evoluţia sindromului hiperhidropexic este variabilă, după forma clinică şi etiologică. O dată sindromul constituit, evoluţia se face spre complicaţii în diverse aparate şi sisteme, determinate, la rîndul lor, de factorii etiologici şi de sindromele asociate.

Diagnosticul pozitiv trebuie făcut ţinînd seama de simptomele fundamentale ale sindromului: oligurie cu concentraţie urinară crescută, oligodipsie şi edeme.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut în primul rînd cu bolile edematoase oligurice cardio-renale. În aceste cazuri vom găsi semnele caracteristice ale insuficienţei cardiace

Scanned with OKEN Scanner

sau renale: edeme cianotice, respectiv pufoase, hepatomegalie, dispnee sau azotemie, albuminurie şi cilindrurie.

Edemele de carenţă alimentară, îndeosebi protidică, sînt caracterizate prin existenţa unei poliurii şi hipoprotidemii, cu scăderea raportului serine/globuline şi pierdere în greutate. Oliguria şi edemele prin insuficienţă hepatică pot fi diferenţiate prin coexistenţa celorlalte semne de hepatism.

Etiologie şi morfopatologie. În etiologia sindromului, de altfel puţin cunoscută, intervine orice factor capabil să tulbure cantitativ secreţia de hormon antidiuretic sau interrelaţiile dintre hipofiza posterioară şi cea anterioară în metabolismul apei şi în diureză.

Ca şi în diabetul insipid, factorii patogeni pot activa asupra ţesuturilor endocrine sau nervoase.

Se pare că, în cele mai multe cazuri, la baza sindromului hiperhidropexic, există o perturbare funcţională a sistemului complex neuro-hipofizar, care intervine în metabolismul apei. Un exemplu de acest fel îl constituie edemele premenstruale şi gravidice.

O tulburare asemănătoare ar putea produce substanţele toxice exo- sau endogene. Perturbarea metabolismului apei şi apariţia edemelor în unele infecţii ar pleda în acest sens.

Patogenia nu este complet elucidată, deşi hipersecreţia de hormon retrohipofizar ar părea că o explică pe deplin.

Este de presupus — şi observaţiile clinice o arată — că hiperfuncţia posthipofizară este însoţită de hipo- sau hiperfuncţia diverselor glande, care intervin de asemenea în metabolismul apei.

În patogenia sindromului trebuie să ţinem seama şi de numeroşi factori care intervin în producerea edemelor: presiunea osmotică şi hidrostatică, electroliţii tisulari, coeficientul lipocitic, presiunea oncotică, pH, starea capilarelor etc. Nu ştim decît incomplet în ce fel influenţează hormonul antidiuretic aceşti factori.

Un fapt este bine demonstrat, că administrarea de extracte posthipofizare produce o creştere a hidrofiliei periferice şi scurtarea timpului de resorbţie a bulei de edem.

Am constatat că după administrarea unui extract posthipofizar, timpul de resorbţie a bulei de edem a crescut în medie cu 22 de minute, iar după vasopresină, cu 53—70 de minute; în schimb, după ocitocină a fost scurtat cu 10—15 minute.

Aceste cercetări arată că posthipofiza are o acţiune hidratantă la periferie. Se observă deci o scurtare a timpului de resorbţie, ca şi în sindromul hiperhidropexic.

În ceea ce priveşte edemele gravidice, după unii autori, ele sînt datorite unui exces de hormon oliguric retrohipofizar. S-a constatat că eliminarea apei spre sfîrşitul sarcinii este comparabilă cu aceea care ar apărea la individul normal, care a primit o doză de hormon retrohipofizar (platou oliguric). Pentru a obţine scăderea cantităţii de urină la o femeie sînt necesare 6 unităţi Voegtlin de posthipofiză, în timp ce la o femeie gravidă nu sînt necesare decît 2 unităţi.

În sindromul hiperhidropexic ar exista, prin excesul de hormoni posthipofizari, o creştere a resorbţiei tubulare a apei, cu apariţia oliguriei.

Excesul de hormoni oligurici posthipofizari în sindromul hiperhidropexic îşi va găsi confirmarea numai prin demonstrarea lor în sînge, urină sau alte umori. Din acest punct de vedere sînt demonstrative unele observaţii din literatură care au confirmat această eventualitate.

Intervenţia sistemului nervos central are o deosebită importanţă. Posibilitatea de a obţine reflexe condiţionate, cu modificarea diurezei, a fost arătată de Bîkov şi elevii săi.

Zonele subcorticale au un rol mai puţin însemnat. Existenţa hormonilor posthipofizari în lichidul cefalorahidian arată că trebuie să se ţină seama şi de acţiunea lor asupra centrilor vegetativi.

Interrelaţia sistemului nervos cu hormonii posthipofizari deschide perspective patogeniei funcţionale a sindromului hiperhidropexic, concepută ca o dereglare a sistemului

Scanned with OKEN Scanner

neuro-endocrin, care intervine în metabolismul apei în general şi îndeosebi în mecanismul diurezei şi al circulaţiei lichidelor interstiţiale.

Retenţia de apă nu apare izolată, ci găsim în acelaşi timp şi una de sare, precum şi o lipidemie crescută.

Apariţia unei retenţii cloruro-sodice şi a edemelor, după administrare excesivă de dezoxicorticosteron, indică ipoteza participării patogenice, în sindromul hiperhidropexic, a hiperfuncţiei corticosuprarenale.

De asemenea, frecvenţa hipotiroidiei trebuie semnalată ca un factor favorizant al retenţiei de apă. Scăderea metabolismului bazal a fost aproape constantă în cazurile cele mai tipice de sindrom hiperhidropexic.

Cercetări recente atrag atenţia asupra zonei din hipotalamusul anterior, care intervine în mecanismul setei. S-a constatat că stimularea acestei zone este urmată de polidipsie cu poliurie consecutivă, iar lezarea ei, de oligurie şi oligodipsie.

Originea hipotalamică a sindromului ar putea explica şi apariţia obezităţii, a tulburărilor sexuale şi osmotice.

În ce ne priveşte, înclinăm să considerăm că excesul de hormon posthipofizar antidiuretic este numai unul din factorii de realizare periferică a sindromului.

Retenţia hidro-lipomatoasă, atît de caracteristică acestui sindrom, este datorită dereglărilor funcţionale sau leziunilor din hipotalamus, cu toate consecinţele endocrine care decurg din aceasta.

Tratament. Terapeutica sindromului hiperhidropexic este foarte dificilă. Pînă în prezent s-a recomandat terapia cu hormoni antagonişti posthipofizari, cum sînt progesteronul şi tiroxina, sau de diuretice.

Sărurile mercuriale, aplicate după posologia obişnuită, dau rezultate mulţumitoare. Totuşi, dat fiind caracterul cronic al bolii, şi acest tratament trebuie aplicat cu prudenţă, din cauza leziunilor renale care ar putea fi produse printr-o administrare prelungită. Controlul albuminei şi al sedimentului urinar ne ajută să evităm această eventualitate.

Am obţinut rezultate satisfăcătoare cu săruri de potasiu, a căror acţiune diuretică este bine cunoscută. În acest scop se recomandă 2—3 linguri pe zi din soluţia de clorură de potasiu, 20 g în 300 ml de apă distilată.

Se vor interzice alimentele sărate, iar la bolnavii obezi se vor reduce grăsimile, pîinea şi făinoasele în general; vom interzice de asemenea dulciurile. Vom recomanda în schimb consumarea după voie a salatelor, a legumelor verzi şi a fructelor apoase. Acest regim vehiculează mult potasiu.

În cazurile de sindrom hiperhidropexic însoţit de obezitate, fără hipertensiune, vom indica practicarea gimnasticii medicale sau a diverselor forme de cultură fizică, după indicaţiile unui specialist şi sub control medical.

Vom trata totdeauna, dacă există, obezitatea, insuficienţa tiroidiană, amenoreea sau hipomenoreea etc.

EPIFIZA

INTRODUCERE

Apartenenţa epifizei la sistemul endocrin este una din problemele cele mai discutate în endocrinologia contemporană. O primă grupă de autori a susţinut că epifiza este un organ rudimentar, pe cale de dispariţie; o a doua i-a atribuit cele mai diverse funcţii: limfatică, mecanică, sfincter reglator al lichidului cefalorahidian etc., iar a treia a susţinut că epifiza este o glandă endocrină.

Şcoala românească de endocrinologie a adus o importantă contribuţie în spijinul endocriniei epifizei.

Desigur că numai izolarea hormonilor epifizari ne va permite să-i dozăm în umori şi să consolidăm în acest fel sistematizarea unor sindrome ipotetic pineale.

Patologia epifizei constituie unul din capitolele cele mai obscure şi discutate ale endocrinologiei clinice. Macrogenitosomia precoce epifizară este descrisă ca sindrom hipofuncţional epifizar; spre deosebire de majoritatea autorilor, îndeosebi cei de limbă engleză, care atribuie un rol determinant leziunilor pereţilor ventriculului şi din această cauză o consideră ca o neuropatie, cercetările şcolii romîneşti de endocrinologie ne îndreptăţesc să susţinem caracterul endocrin al acestui organ şi să considerăm macrogenitosomia precoce, ca un sindrom neuro-epifizar.

Existenţa unui sindrom hiperepifizar este şi mai obscură. În manualul de endocrinologie din 1938 am încercat, împreună cu C. I. Parhon, să constituim acest sindrom — la o mare distanţă în timp de prima încercare făcută de Marburg prin izolarea unei obezităţi epifizare.

Sindromul hiperepifizar necesită, desigur, noi observaţii şi cercetări experimentale pentru a fi consolidat.

NOŢIUNI DE MORFOLOGIE ŞI FIZIOLOGIE

Anatomie. Epifiza este un organ impar, situat median între corpii cvadrigemeni anteriori, sub corpul calos şi vena Galien. Este separată de apeductul Sylvius prin comisura posterioară şi legată de creier prin 3 perechi de pedunculi: anteriori, mijlocii şi inferiori. Ventriculul al III-lea formează la nivelul glandei un reces pineal şi unul suprapineal.

Epifiza are forma unui fruct de pin sau a unui bob de mazăre turtit.

Structură histologică. Examenul microscopic al epifizei pune în evidenţă 2 tipuri de celule fundamentale: pineocitele şi nevrogliile.

Pineocitele sînt celulele endocrine caracteristice ale epifizei; ele sînt aşezate în jurul vaselor, de care sînt legate cu numeroase prelungiri în măciucă. Au o formă poliedrică sau cilindrică, cu numeroase prelungiri, nucleul este excentric; conţin numeroase granulaţii de pigment, vitamină C, granulaţii lipidice şi mitocondrii.

Pe lîngă pineocite şi gliocite, epifiza mai conţine fibrocite, mastocite, plasmocite, limfocite, macrofage şi celule pigmentare.

Au fost semnalate următoarele aspecte de tip endocrin: topirea fragmentară a pineocitelor, holocrinia, apariţia de picături de coloid interstiţial şi intravascular, pătrunderea coloidului epifizar în epitalamus, în plexurile coroide, în pedunculii epifizari şi în mezencefal. Concreţiunile calcare sînt expresia stazei de coloid epifizar căzut în capcana reţelei nevroglice (Milcu).

Hormonologia epifizei este puţin cunoscută, contestată de cea mai mare parte dintre autori. Cercetările şcolii romîneşti de endocrinologie au adus contribuţii esenţiale pentru apartenenţa epifizei la sistemul endocrin (Parhon; Şt. M. Milcu; I. Milcu; M. Pitiş). A fost realizat sindromul de anepifizie şi de hiperepifizie experimentală la şobolani, miei şi iepuri. A fost izolat din epifiza de bou un extract activ, denumit de noi, în 1938, epifizhormon.

Epifizhormonul este un inhibitor sexual şi gonadic androgen, hipoglicemiant, hipocolesterolemic, inhibitor al sistemului nervos. Acest hormon exercită o acţiune depresivă asupra tiroidei şi suprarenalei, şi una stimulantă asupra timusului, pancreasului insular şi ficatului (Milcu şi Pitiş).

Recent s-a reuşit să se izoleze fracţiunea antiandrogenă eliminată în urina copiilor şi a mieilor; de asemenea fracţiunea hipoglicemiantă a fost obţinută la un grad de puritate ce urmează să fie perfecţionat (Ioana Milcu şi colaboratorii).

Cercetările noastre ne permit să susţinem că epifiza secretă un hormon metabolic, cu acţiune principală de tip insulinic (pinealina) şi un hormon antiandrogen (androhalona).

NOŢIUNI DE SEMEIOLOGIE

Pentru diagnosticul sindromelor epifizare ne servim de semnele clinice şi de examenul radiologic. Nu există pînă în prezent o tehnică de dozare a hormonilor epifizari în urină sau alte umori, aplicabilă în clinică.

Scanned with OKEN Scanner

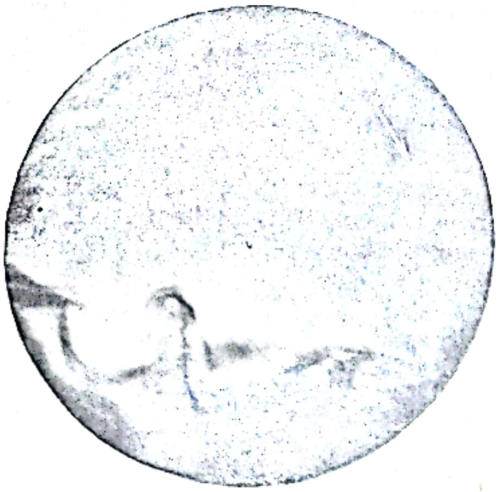


Fig. 107 — Calcificarea epifizei (Col. Inst. Endocr.).

Radiologic, se pot pune în evidenţă concreţiunile calcare (fig. 107), semn de hiperactivitate pineală într-un trecut mai mult sau mai puţin îndepărtat, şi deformarea zonelor vecine prin evoluţia tumorilor pineale, îndeosebi prin pătrunderea acestora în cavitatea ventriculului al III-lea.

La bolnavii cu macrogenitosomie precoce pineală se pot obţine informaţii preţioase prin dozarea gonadotrofinei foliculostimulante şi a 17-cetosteroizilor urinari, care sînt asemănători eliminărilor unui pubertar sau bărbat adult. Pentru explorarea gradului de maturaţie testiculară se poate practica biopsia testiculară.

MACROGENITOSOMIA PRECOCE

Macrogenitosomia precoce pineală este caracterizată printr-o tumoare pineală, maturaţie sexuală precoce şi dezvoltare somatică depăşind limitele corespunzătoare vîrstei.

Simptomatologie. Începutul bolii este insidios, manifestîndu-se uneori prin semnele unei maturaţii sexuale precoce şi progresive, alteori prin semne de tumoare intracraniană.

În perioada bine constituită a sindromului se pot distinge 2 mari complexe simptomatice: în primul rînd semnele macrogenitosomiei precoce, şi în al doilea rînd, ale tumorii intracraniene. Valoarea lor semeiologică, considerată izolat, este inegală şi necaracteristică, pentru că ele pot fi provocate şi de alţi factori decît o tumoare a regiunii pineale sau o insuficienţă a secreţiei epifizare.

Sindromul apare cel mai frecvent la băieţii sub vîrsta de 10 ani. Într-o primă perioadă se produce o accelerare a creşterii în greutate şi

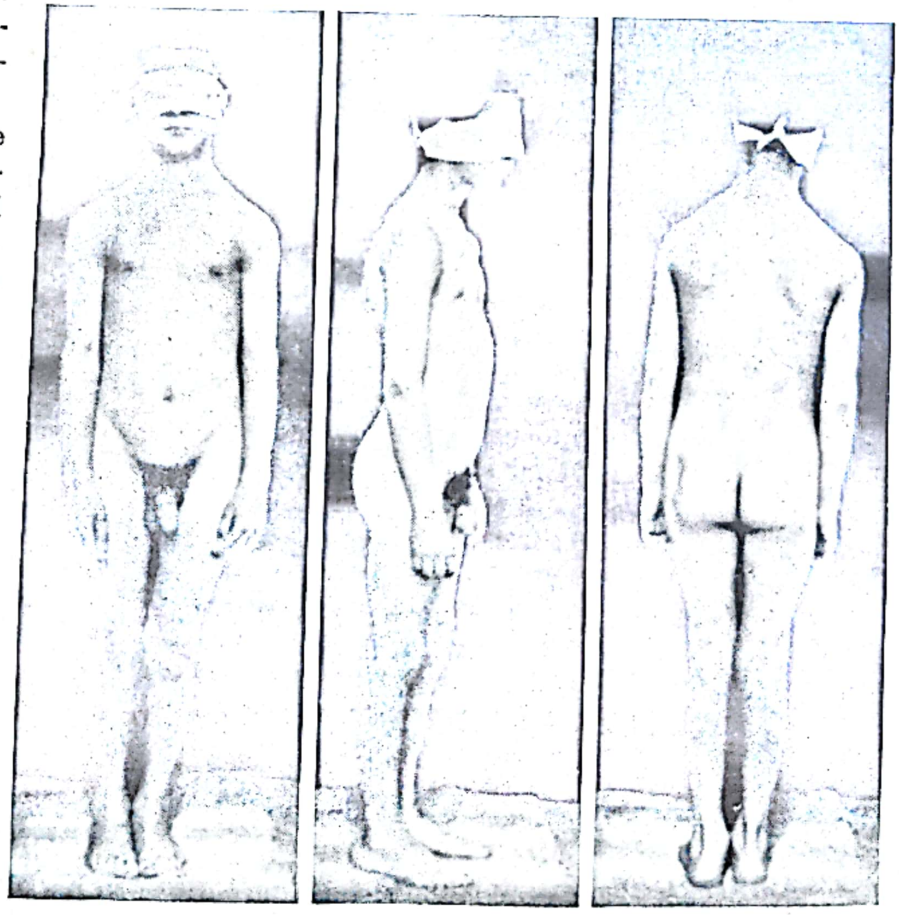


Fig. 108 — Macrogenitosomie precoce epifizară la un băiat de 8 ani (Obs. C. I. Parhon şi Şt. M. Milcu, în 1940). (Col. personală.)

Scanned with OKEN Scanner

înălțime, cu modificarea proporțiilor, depășind pe acelea corespunzătoare vîrstei calendaristice (fig. 108). O dată cu evoluția bolii, prin acțiunea frenatoare a procesului de maturație sexuală, se produce o închidere mai precoce a cartilajelor de creștere. Ca rezultat final, acești bolnavi rămîn totuși sub limita dimensiunilor somatice, în comparație cu indivizii care au parcurs netulburat etapele dezvoltării normale.

Musculatura se dezvoltă paralel cu scheletul, depășind ca masă și relief caracterele morfologice ale vîrstei respective. Totuși, nu atinge proporțiile întîlnite în pubertatea precoce suprareno-genitală.

Caracterul dizarmonic al acestei creșteri exagerate este indicat și de conservarea dentiției infantile, în contrast cu celelalte semne, care îl fac pe bolnav asemănător unui pubertar sau adolescent.

Procesul de macrosomie se însoțește de o creștere exagerată a penisului și, mai puțin, a testiculilor. În cazul observat de noi, la 8 ani penisul avea o lungime de 9,2 cm și grosimea de 3,3 cm, testiculii erau pubertari, cu spermatogeneză, cu erecții, dar fără ejaculații.

Berblinger a găsit în cazurile sale o dezvoltare precoce și a prostatei.

Maturația precoce sexuală cuprinde deci întregul tract genital masculin și nu se limitează numai la organele genitale externe. Acest proces de sexualizare cuprinde întregul organism. Apar de asemenea caracterele sexuale secundare: dezvoltarea perilor pe față și îndeosebi pe buza superioară, în axile, în regiunea pubiană.

Vocea se schimbă, ia un caracter bărbătesc. Cartilajul tiroid crește de volum.

În cele mai multe cazuri instinctul sexual nu apare, bolnavii rămîn copilăroși și dependenți de părinți. Totuși s-au observat și bolnavi la care sexualizarea este puternică, cu practicarea masturbării și chiar a raporturilor sexuale.

De cele mai multe ori intelectul rămîne infantil sau regresează, din cauza tulburărilor de la nivelul sistemului nervos central.

S-au descris totuși și cazuri cu o inteligență precoce.

Macrogenitosomia poate fi inegal distribuită. La unii bolnavi domină mai mult procesul somatic, la alții cel genital. S-au observat de asemenea cazuri cu obezitate, dar și cu caşexie. Semnele tumorale ale sindromului sînt extrem de variabile, în strînsă legătură cu sediul tumorii și cu evoluția ei. Se pot sistematiza și aici simptomele care exprimă hipertensiunea cranianâ și acelea de localizare.

Semnele hipertensiunii intracraniene nu au nimic propriu sindromului de macrogenitosomie. Le întîlnim la toți bolnavii cu tumori intracraniene. Trebuie să reținem că sînt aproape constante în tumorile epifizare și apar de timpuriu. Prin aceasta capătă o valoare deosebită pentru diagnostic.

Reamintim principalele semne ale hipertensiunii intracraniene: cefalee cu localizare variabilă, puternică, cu intensitate progresivă; poate apărea în crize însoțite de vărsături în jet sau de tulburări pseudomeningiene, ca în tumorile fosei posterioare; crize convulsive generalizate; staza papilară este de asemenea precoce. Hidrocefalia este un simptom sigur la sugar sau la copilul mic.

Semnele de localizare ale tumorii sînt destul de numeroase, datorită topografiei epifizei și posibilităților de evoluție ale tumorii în ventriculul al III-lea, spre apeductul Sylvius sau corpii cvadrigemeni.

Tulburările oculare dau cele mai frecvente și precoce semne de localizare a tumorii pineale, fapt explicabil prin vecinătatea corpilor cvadrigemeni, care conțin nuclei ai căilor optice și auditive.

Bolnavii pot prezenta tulburări pupilare: inegalitate pupilară, absența reflexului pupilar la lumină, cu păstrarea acomodării la distanță.

Scanned with OKEN Scanner

Prezenţa acestui semn pune problema diagnosticului diferenţial cu alte afecţiuni neurologice în care se găseşte acest semn (Argyll Robertson).

Paralizia oculomotorului comun şi a oculomotorului extern s-au întîlnit mai constant.

Au o valoare de diagnostic îndeosebi paralizia oculomotorului comun şi a pateticului, care sînt mai strîns legate de existenţa tumorii epifizare. Reamintim că paralizia oculomotorului comun face să apară ptoza pleoapei superioare, paralizia muşchiului drept superior intern şi, mai rar, inferior.

Diversele paralizii oculare explică diplopia, care în unele cazuri a fost printre primele semne ale tumorii epifizare. Combinaţia de paralizii face imposibile mişcările asociate, conducînd la apariţia sindromului Parinaud, adică abolirea în acelaşi timp a mişcărilor de verticalitate şi a celor de convergenţă; şi alte mişcări asociate pot fi abolite.

Tot relaţiile topografice ale epifizei cu corpii cvadrigemeni explică scăderea auzului pînă la surditate completă bilaterală. Mai rare sînt semnele iritative, caracterizate prin vîjîituri în urechi. Tulburările vestibulo-cerebeloase pot apărea de asemenea şi sînt datorite tot relaţiilor de vecinătate anatomică. Bolnavii prezintă ameţeli, mers titubant, fenomene de retro- şi lateropulsie, tremurături, hipertensiune, semnul Romberg şi nistagmus.

S-au observat de asemenea tulburări nervoase la distanţă în motricitatea piramidală şi extrapiramidală şi în sensibilitate.

Din prima categorie citäm reflectivitatea crescută, cu apariţia semnului Babinski, trepidaţie epileptoidă a piciorului etc.; din a doua categorie fac parte: hipertonia cu contractură, cu localizări diverse, amintind rigiditatea decerebrată şi parkinsonismul; ca tulburări de sensibilitate citäm: parestezii, cu manifestări hemialgice şi dispariţia sensibilităţii la durere şi termice, datorite atingerii căilor senzitive ale calotei sau a striaţiilor optice.

De un interes deosebit sînt tulburările vegetative, datorite leziunilor sau dereglării centrilor vegetativi, şi anume: bradicardia şi mai rar tahicardia, hipertensiune, hipertermie etc.

În apariţia acestor tulburări, un rol de prim plan revine şi hipertensiunii craniene. Atingerea nucleilor de la bază se poate exterioriza şi printr-un diabet insipid sau caşexie, aşa cum s-a constatat într-un număr de cazuri.

Forme clinice. S-a descris o formă *neurologică* a bolii, caracterizată prin predominarea tulburărilor nervoase şi o formă *macrogenitosomică*, în care domină fenomenele de maturaţie precoce, hipertrofia staturo-ponderală, cu absenţa fenomenelor de tumoare epifizară.

În prima formă pot fi cuprinse cazurile cu predominanţă simptomatică: pseudomeningiană, în care sînt forme puternice de cefalee, rigiditatea cefei, vărsăturile şi semnul Kernig; forma tonico-mioclonică oculară, analogă cu aceea a encefalitei epidemice, manifestată prin spasme oculogire, mioclonii oculare, rigiditate oculară, faţă rigidă şi somnolenţă; forma demenţială, care poate simula paralizia generală sau schizofrenia.

Evoluţia unei macrogenitosomii este variabilă, după structura şi viteza proliferativă a procesului neoplazic şi a capacităţii de invazie a regiunilor vecine.

Durata medie a unei macrogenitosomii tumorale este de 1—2 ani, din momentul apariţiei fenomenelor de hipertensiune intracraniană. Intervenţia chirurgicală poate prelungi dar de cele mai multe ori, în 75% din cazuri, poate grăbi sfîrşitul acestor bolnavi. Bolnavii mor prin diverse modalităţi: accidente bulbare, blocarea apeductului Sylvius, comă cu hipertensiune sau prin complicaţii pulmonare, caşexie sau escare.

Diagnosticul unei macrogenitosomii epifizare trebuie făcut cu sindromele în care apar semnele unei tumori cerebrale, sau cu acelea în care se produce maturaţia precoce. Dacă simptomele celor 2 serii de procese morbide sînt prezente, diagnosticul nu prezintă dificultăţi; situaţia se schimbă cînd există o inegalitate de exprimare semeiologică.

Scanned with OKEN Scanner

În cazurile cu predominanța fenomenelor tumorale, trebuie să facem *diagnosticul diferențial* cu tumorile care comprimă apeductul Sylvius, cu arahnoidita și tumorile fosei posterioare, cu tumorile ponto-cerebeloase și, cînd există o poliurie insipidă, cu tumorile infundibulo-hipofizare. În aceste cazuri, de mare utilitate este practicarea unei ventriculografii. Totuși și aceasta nu poate servi diagnosticului, dacă tumoarea pineală este de dimensiuni reduse.

Dacă lipsesc fenomenele de hipertensiune cranianã și predomină cele de localizare, se impune diagnosticul diferențial cu sifilisul cerebro-meningian sau cu o encefalită. În aceste cazuri ne poate ajuta examenul lichidului cefalorahidian, care dă reacțiile caracteristice ale luesului și, respectiv, limfocitoză, în timp ce în tumorile pineale găsim numai hiperalbuminoză.

Dacă semnele macrogenitosomiei sînt pe primul plan, se impune diagnosticul diferențial cu tumorile hormonale ale ovarului și testiculului, și mai ales ale corticosuprarenalei. Pentru aceasta ne vom servi de semnele caracteristice clinice și de laborator ale acestor boli.

Observația clinică a arătat că în cazurile de macrogenitosomie cu semne tumorale evidente, nu poate fi afirmată categoric originea epifizară a sindromului.

În general, pentru stabilirea diagnosticului macrogenitosomiei precoce pineale sînt necesare: confruntarea semnelor clinice caracteristice, examenul lichidului cefalorahidian, ventriculografia și dozarea gonadotrofinei urinare (care este crescută ca la un bărbat adult) și a 17-cetosteroizilor.

Nu trebuie uitat că ventriculografia și puncția lombară prezintă mari riscuri, dacă starea generală a bolnavului este rea și dacă există o hipertensiune cranianã deosebit de accentuată.

Prognostic. La bolnavii cu macrogenitosomie precoce prognosticul este întunecat. Bolnavii supraviețuiesc, din momentul în care au apărut primele semne ale hipertensiunii craniene, între cîteva săptămîni și cîteva luni, sau cel mult 1—2 ani. Cele mai multe tumori nu pot fi extirpate. Intervenția chirurgicală dă încă o mare mortalitate.

Prognosticul este ceva mai bun dacă fenomenele neurologice, în special cele revelatoare ale hipertensiunii craniene, sînt mai puțin intense și dacă tumoarea este radiosensibilă.

Etiologia sindromului de macrogenitosomie precoce este necunoscută, în schimb sînt mai bine cunoscute condițiile ei de apariție. Tumorile pineale sînt de 3—4 ori mai frecvente la bărbat. Mai mult de 50% din bolnavi au avut vîrsta sub 20 de ani. Probabil că această frecvență este în legătură cu transformările morfo-funcționale care se petrec în epifiză o dată cu apariția primelor semne de maturație sexuală.

Tumorile pineale care apar după pubertate nu produc macrogenitosomie, ci prezintă numai semne neurologice.

Sindromul este mai puțin cunoscut la fete. Din cazurile comunicate în literatură reiese că și la fetițe se produce o maturație precoce sexuală, cu apariția menstrei și dezvoltare mamară precoce; s-a notat și obezitatea.

Morfopatologie. Tumorile pineale au o morfopatologie foarte variată. Tumoarea se dezvoltă cel mai frecvent în cavitatea ventriculului al III-lea, are o culoare roz-cenușie, atinge mărimea unei cireșe sau nuci: conține focare hemoragice, chisturi, zone calcificate, iar în teratoame se găsesc și fibre musculare, fire de păr, fragmente de cartilaje etc. Regiunile nervoase vecine au de asemenea leziuni de compresiune, de intensitate variabilă. Cavitățile ventriculare sînt destinse prin hidrocefalie.

Studiul histologic al tumorilor epifizare a relevat natura lor deosebită: teratoame (fig. 109), sarcoame, glioame, adenoame, carcinoame etc. În unele cazuri tumoarea este formată din celule epifizare — pinealom. Celulele găsite în pinealoame pot avea o structură embrionară sau adultă. În tipul embrionar găsim celule poliedrice, cu protoplasmă clară sau ușor granulată, cu nucleu voluminos, rotund sau oval, cu frecvente mitoze sau celule mici pseudolimfoide, cu protoplasmă de-abia vizibilă,

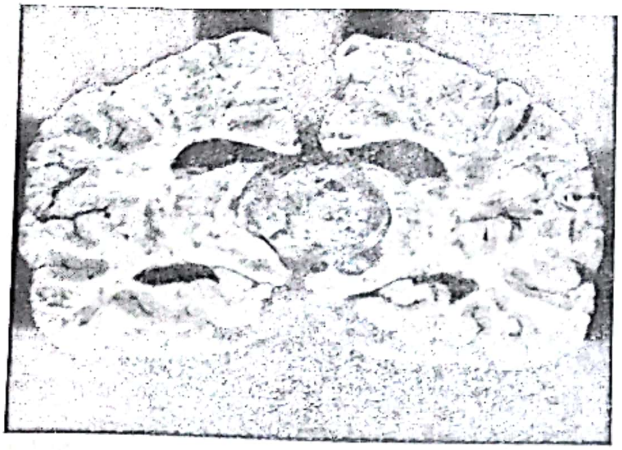


Fig. 109 — Teratomul epifizar care a provocat apariţia macrogenitosomiei precoce la bolnavul din fig. 108.

cu nucleu rotund, cu cromatina densă. Aceste 2 tipuri de celule realizează o structură în mozaic, asemănătoare glandei embrionare.

Pinealomul de tip adult are o structură lobulată şi celule de tipul epifizei mature.

În testicul se observă în unele cazuri o structură de tip adult, în altele o maturizare disociată, cu ţesutul interstiţial evoluat şi cu linia seminală infantilă.

Patogenie. Macrogenitosomia precoce epifizară are o patogenie complexă şi controversată. S-a propus o interpretare fiziopatologică neurogenă şi una epifizar-endocrină a sindromului. Teoria endocrino-epifizară a fost emisă de Marburg, în 1909. După acest autor, epifiza exercită o acţiune frenatoare asupra dezvoltării somatice şi sexuale; tumorile distrugînd glanda, se creează o insuficienţă pineală, care face să apară macrogenitosomia.

O serie de observaţii anatomo-clinice şi de cercetare experimentală sprijină această interpretare.

Tot în cadrul teoriei patogenice endocrine a macrogenitosomiei trebuie să menţionăm ipoteza lui Askanazy, care a susţinut că sindromul este datorit nu unei tumori pineale, ci caracterului neoplaziei. Teratomul epifizar ar exercita o acţiune asupra procesului de dezvoltare somato-sexuală, prin producerea de gonadotrofine. Aşa s-ar explica de ce şi în teratoamele ovarului, rinichiului, testiculului şi suprarenalei se observă o macrogenitosomie.

Teoria neurogenă a macrogenitosomiei precoce are în sprijinul ei, de asemenea, o serie de fapte. În primul rînd sînt observaţiile anatomo-clinice de tumori epifizare fără macrogenitosomie. După unele statistici, aceasta ar fi situaţia în 80—85% din cazuri.

Tumorile epifizare nu se pot dezvolta fără a produce grave atingeri ale formaţiunilor nervoase vecine şi în special ale pereţilor ventriculului al III-lea şi ale hipotalamusului, iar prin hidrocefalie şi hipertensiune intracraniană produc modificări tot aşa de intense la distanţă.

Cu alte cuvinte, trebuie să admitem în patogenia macrogenitosomiei precoce rolul leziunilor nervoase şi nu al endocrinismului patologic epifizar.

Ţinînd seama în mod critic de toate faptele ridicate de observaţia anatomo-clinică şi cea experimentală corect executată, reiese că pentru producerea sindromului un factor este totdeauna obligatoriu, şi anume intervenţia formaţiunilor nervoase din jurul pereţilor ventriculului mijlociu şi din hipotalamus. Or, aici se găsesc centrii care intervin în reglarea funcţiilor hipofizei şi epifizei, se găsesc centrii vegetativi care reglează metabolismul general şi dezvoltarea somato-sexuală. Tot pe aici trec căile de legătură între cele 2 glande neurocrine, epifiza şi hipofiza.

Acţiunea distructivă, inhibitoare sau stimulantă a tumorilor epifizare sau a extractelor pineale se poate exercita pe centrii endocrinosecretori, pe căile neuro-endocrine hipofizo-epifizare sau pe diverse zone ale sistemului nervos central, cum ar fi substanţa reticulată ascendentă.

Numai o patogenie complexă neuro-endocrină şi funcţională, şi nu exclusiv lezională şi izolat endocrină sau nervoasă, poate explica diversitatea cazurilor clinice de macrogenitosomie.

Scanned with OKEN Scanner

În cazurile de tumori epifizare fără macrogenitosomie pot interveni 2 situații: în primul rînd tumoarea apare după pubertate — în acest caz macrogenitosomia nu se poate constitui, dezvoltarea fiind terminată; în al doilea rînd, țesutul pineal rămas în tumoare este suficient funcțional, sau tumoarea n-a vătămat centrii sau căile mecanismului neuro-endocrin al maturației sexuale.

Tratament. În macrogenitosomia precoce putem aplica tratamentul chirurgical sau radioterapic. Intervenția chirurgicală are o mortalitate foarte ridicată, pînă la 75% din cazuri.

Radioterapia poate da rezultate în pinealoame, care în general sînt radiosensibile. Există și în acest tratament riscul edemului cerebral. Sînt autori care recomandă trepanația decompresivă și apoi radioterapia.

Ca tratament simptomatic se poate încerca puncția lombară pentru combaterea cefaleei, cu un rezultat mediocru, din cauza blocării apeductului Sylvius și a refacerii lichidului cefalorahidian.

În același timp se pot întrebuința injecțiile intravenoase de soluție hipertonică, glucozată ori clorurată sau injecții intramusculare de sulfat de magneziu.

Tratamentul macrogenitosomiei precoce pineale și rezultatele lui sînt dominate de caracterul tumoral intracranian, care decide, în ultimă instanță, evoluția și prognosticul.

SINDROMUL HIPEREPIFIZAR

În 1937 s-a făcut, în manualul nostru de endocrinologie, prima încercare de delimitare a sindromului hiperepifizar, sub forma unei entități polar opuse macrogenitosomiei precoce.

Semnele acestui sindrom ar fi următoarele: întîrzierea sau absența pubertății, creșterea prelungită, microgenitalismul, adipozitatea inconstantă.

Din descrierea, insuficient de clarificată, par a se detașa o formă clinică, cu *predominanță adipoasă*, foarte apropiată de sindromul adipozo-genital, și o formă *eunucoidă*, cu predominanța microgenitalismului. În ambele cazuri, în etapa actuală, poate apărea o cașexie, așa cum s-a întîmplat în cazul de pinealom, publicat de Bagdasar și colaboratorii și în alte cazuri comunicate în literatură.

Recent au fost comunicate în țara noastră 2 observații anatomo-clinice de pinealoame care au adus o importantă contribuție la clarificarea sindromului hiperpineal.

Din acest punct de vedere, deosebit de interesant a fost bolnavul cu un pinealom format din celule de tip embrionar, cu fenomene secretoare, care la examenul clinic a prezentat hipotrofie testiculară, poliurie insipidă, semne de mixedem, astenie, hipotermie și hipoglicemie. La necropsie s-au constatat, pe lîngă un pinealom de mărimea unei alune, înlocuind integral pineala, gușă coloido-chistică, atrofia pancreasului, a corticosuprarenalei și a testiculului.

Valoarea documentară a celor 2 cazuri ar fi fost considerabilă, dacă s-ar fi practicat și dozările gonadotrofinelor, ale 17-cetosteroizilor și, mai ales, ale hormonilor hipoglicemiant și antiandrogen.

Tratamentul bolnavilor cu pinealom este identic cu al tumorilor intracraniene: excizie acolo unde este posibil, urmată sau nu de radioterapie, sau folosirea roentgenterapiei, precedată în unele cazuri de decompresiune.

Scanned with OKEN Scanner

TUMORILE EPIFIZARE

În acest capitol trebuie încadrate cazurile cu tumori dezvoltate în regiunea epifizară, care nu au semne endocrine şi care se prezintă semeiologic cu semnele comune ale tumorilor intracraniene.

Această varietate de tumori pineale a fost discutată la capitolul morfopatologiei macrogenitosomiei precoce. Tumorile maligne par a fi mai frecvente. Variabilitatea structurală este foarte mare; nu mai puţin de 25 de tipuri au fost descrise în literatură (Kitay). Autorul citat crede că un mare număr de tumori, comunicate ca teratoame sau sarcoame, au fost de fapt pinealoame.

De un mare interes pentru clarificarea endocriniei epifizei şi a fiziopatologiei sindromelor pineale sînt *pinealoamele*. Sub acest termen, propus de Krabbe, sînt cuprinse tumorile formate din celule pineale.

Sistematizarea tumorilor epifizare, făcută de Kitay în 8 categorii structurale, pare a fi acceptabilă: parenchimatoase, conjunctivo-vasculare, chistice, cu structuri variate necaracterizate histopatologic, metastatice, ectopice şi îndoielnice.

Simptomatologia tumorilor epifizare poate fi exprimată printr-o macrogenitosomie precoce sau fără semne endocrine. În aceste cazuri apar numai semnele neurologice caracteristice tumorilor intracraniene.

În ceea ce ne priveşte, credem că şi în aceste cazuri există semne pato-funcţionale endocrine, care sînt mascate de intensitatea şi multiplicitatea semnelor neurologice.

O serie de particularităţi ale oncologiei epifizare au fost descrise în forma meningiană, oculopatică sau encefalopatică a macrogenitosomiei precoce, în care domină semnele neurologice.

Tratamentul tumorilor epifizare se rezumă la radioterapie, cu sau fără decompresiune, excizie urmată sau nu de radioterapie. Pinealoamele sînt îndeosebi sensibile la radioterapie.

TIROIDA

INTRODUCERE LA PATOLOGIA TIROIDEI

Bolile tiroidei se încadrează nosografic după criteriul hipo- sau hiperfuncţional, cu excepţia unor forme de tiroidite sau tumori nesecretante.

Primul loc ca frecvenţă şi legătură cu patologia generală îl deţine guşa endemică sau distrofia endemică tireopată, după termenul propus de noi în 1946. S-a folosit în această tireopatie o nouă sistematizare a formelor clinice şi a schemei de combatere curativo-profilactică.

În hipertiroidism au fost cuprinse numeroasele forme clinice care confuzionează acest capitol, prin utilizarea criteriului hipertiroidie cu exoftalmie şi fără exoftalmie, precum şi schema patogenică a evoluţiei în stadii.

Mixedemul primar este oarecum stabilizat, spre deosebire de noua formă descrisă, secundară insuficienţei hipofizare tireotrope, în care sînt de aşteptat noi îmbogăţiri semeiologice şi patogenice.

S-a acordat de asemenea o atenţie deosebită tiroiditelor şi cancerului tiroidian, boli mai puţin cunoscute, deşi sînt destul de frecvente.

Tiroiditele mai ales au o deosebită importanţă prin mixedemul ce poate apărea ca o complicaţie tardivă. Sînt de aşteptat şi în acest capitol remanieri în viitor pe baza explorărilor metabolismului iodului, a radioiodocaptării şi morfopatologiei tiroidiene.

Scanned with OKEN Scanner

NOȚIUNI DE MORFOLOGIE ȘI FIZIOLOGIE

Anatomia. Glanda tiroidă la om este constituită dintr-un istm și 2 lobi laterali, iar la 50% din persoane mai există și un lob accesoriu descendent piramidal.

Lobul drept este mai voluminos decît cel stîng. Fiecare lob măsoară în medie 5 cm înălțime și 2—3 cm grosime, cu o greutate de 20—30 g. Atît dimensiunile cît și greutatea sînt extrem de variabile, după situația geografică, vîrstă, sex, moment fiziologic și trecut patologic.

În țările cu distrofie endemică tireopată, volumul și dimensiunile glandei depășesc pe acelea din țările neendemice.

Glanda tiroidă este învelită într-o capsulă fibroasă, prin intermediul căreia intră în conexiune cu formațiunile vecine: laringele, traheea, esofagul, paratiroidele, carotidele, jugularele și pneumogastricul. Capsula tiroidei permite o enucleare a glandei, folosită în tehnica tiroidectomiilor.

Spre planurile superficiale regiunea tiroidiană este limitată de marginea anterioară a sternocleido-mastoidianului, care frînează dezvoltarea anterioară a gușilor. La nivelul pediculului vascular superior și la polul inferior al lobilor laterali extracapsular, se găsesc paratiroidele.

Circulația arterială a tiroidei este foarte intensă: 5 ml pe un gram de țesut, ceea ce înseamnă 100—150 ml/min. pentru întreaga glandă, deci mai mult ca rinichiul.

Rețeaua de vase limfatice în tiroidă este foarte dezvoltată. Există numeroși ganglioni limfatici intra- și pretiroidieni. Fiecare folicul este înconjurat de vase arteriale, venoase și limfatice.

Nervii simpatici tiroidieni, superiori și inferiori, își au originea macroscopic, în ganglionul cervical superior și inferior. Inervația parasimpatică este dată de nervul vag, prin nervul laringian.

Particularitățile structurale ale inervației tiroidiene și cercetările experimentale au arătat că glanda are o inervație aferentă și eferentă, problemă de mare interes pentru reglarea nervoasă a endocriniei tiroidiene (Tarakanov).

Structura histologică. Unitatea structurală microscopică a tiroidei este foliculul sau acinul tiroidian. Foliculii au aspectul unor saci rotunzi, ovali sau neregulați, formați dintr-un perete de celule plate, cubice sau cilindrice, după rolul funcțional în care se găsesc. Înălțimea medie a celulelor la om este de 15 microni.

Fiecare folicul este înconjurat de o rețea de capilare arteriale, venoase, limfatice, și de terminații nervoase. Interfolicular există țesut conjunctiv, limfocite, macrofage etc. Foliculii sînt plini cu coloid translucid, omogen, variabil colorat. Coloidul este o proteină în care sînt cuprinși aminoacizii ce intervin în biosinteza hormonului tiroidian și, probabil, proteine inerte. Coloidul conține și depozitează secreția celulelor foliculare.

Direcția funcțională a celulei foliculare diferă dacă coloidul este resorbit sau secretat în depozit. Direcția acestui curent este hotărîtă de nevoile hormonale ale organismului. Iodocaptarea a indicat o reținere mai mare de iod în foliculii mici, dar o durată mai prelungită a radioactivității în foliculii mai bogați în coloid.

Este în general admis că modificările structurale care se petrec la polul bazal al celulei foliculare sînt în legătură cu trecerea hormonului tiroidian în circulația venoasă sau limfatică, în timp ce modificările apicale sînt în legătură cu secreția de coloid și cu acumularea acestuia în cavitatea foliculară.

Un sistem complex neuro-hormonal dirijează direcția și intensitatea acestui proces. Disecția tiroidei pe preparatele în care s-a făcut injectarea vaselor, cu tratare ulterioară comparativă, a pus în evidență existența unei lobulații, determinate de vascularizația arterială. Lobulul apare în aceste preparate ca o masă de foliculi, a căror irigare este asigurată de o arteriolă comună. În timp ce foliculul reprezintă o unitate funcțională, lobulul reprezintă o unitate vasculară.

Această particularitate structurală intervine în procesele patologice vehiculate vascular; de ea trebuie să ținem seama și în probele funcționale în care intervine factorul circulant, cum ar fi explorarea endocriniei tiroidei cu ajutorul radioiodului.

Fiziologia tiroidei. Capitolul despre fiziologia glandei tiroide cuprinde biosinteza hormonilor iodați, acțiunile lor fiziologice și mecanismul reglator al endocriniei tiroidiene.

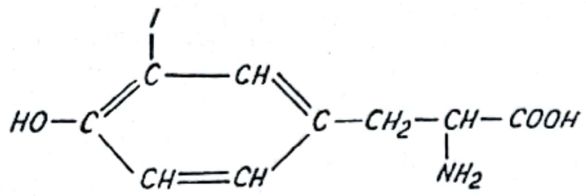
Datorită faptului că iodul este utilizat în sinteza hormonilor tiroidieni, tratarea acestei probleme include și metabolismul iodului.

În coloidul tiroidian se găsesc 5 compuși iodați organici: monoiodotirozina, diiodotirozina, triiodotironina, tiroxina și tireoglobulina (fig. 110); în plus, se mai găsește tirozina, aminoacidul fundamental necesar biosintezei acestor substanțe. Iodul anorganic, adus prin circulație la nivelul celulelor foliculare, formează cu tirozina primii compuși iodați: monoiodotirozina și diiodotirozina. Două

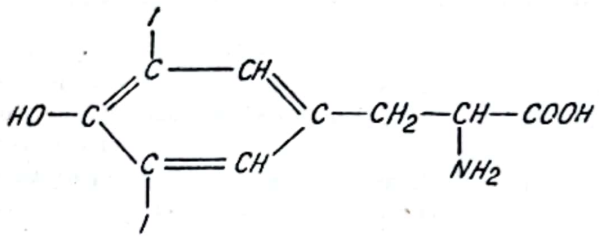
molecule de diiodotirozină se combină, cu pierderea unui lanţ lateral, şi se formează tiroxina. Triiodotironina se formează prin deiodarea tiroxinei sau prin combinaţia mono- şi diiodotirozinei.

Tiroxina a fost izolată în 1915 din glanda tiroidă de Kendall, iar Harington şi Barger au sintetizat-o în 1927.

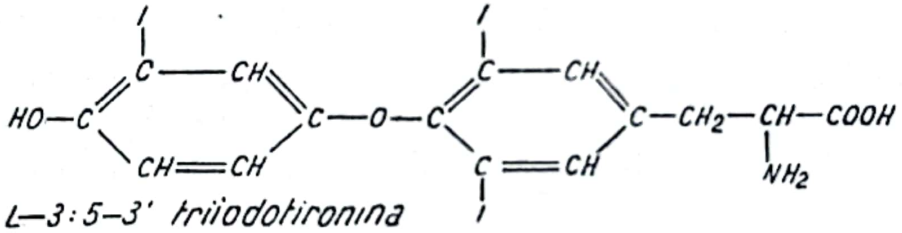
Diiodotirozina se găseşte în foarte mică cantitate liberă în coloid şi niciodată în circulaţie, în timp ce tiroxina şi triiodotironina se găsesc în stare liberă şi pot fi secretate cu uşurinţă în circulaţie



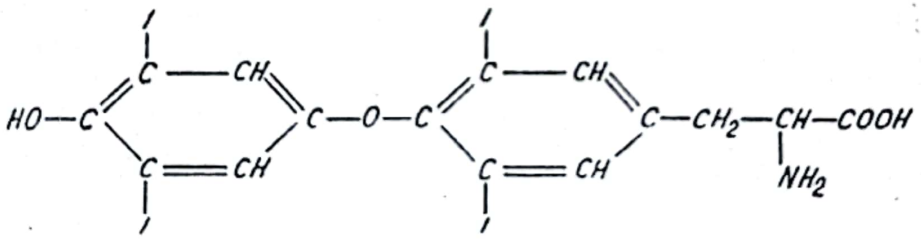
L—3—monoiodotirozina



L—3:5—diiodotirozina



L—3:5—3' triiodotironina



L—3:5—3'—5' tetraiodotironina

Fig. 110 — Acizi aminaţi halogenaţi izolaţi din tiroidă.

Metabolismul iodului este strâns legat de sinteza hormonilor tiroidieni. Imediat ce iodul a pătruns în corp, tiroida intervine în captarea lui selectivă. Acest fenomen marchează primul act al biosintezei hormonilor iodaţi.

Conversiunea în iod organic şi depozitarea lui în coloidul folicular constituie actul imediat următor. În etapele următoare se realizează sinteza tiroxinei şi a triiodotironinei, cu excretarea lor în circulaţie.

În acest proces atît de complex intervine şi metabolismul periferic al tiroxinei şi triiodotironinei, care se interferează din nou cu metabolismul iodului, prin deiodare şi elaborare de iod anorganic, care intră în circuitul tiroidian într-o proporţie de 20%.

Radioiodul şi tiroxina marcată au fost larg utilizate în descifrarea metabolismului iodului şi a sintezei compuşilor iodaţi.

Scanned with OKEN Scanner

Iodul ingerat se absoarbe cu mare rapiditate. Absorbţia este terminată la omul normal după 60 de minute şi după 2—3 ore la purtătorii de afecţiuni gastro-intestinale.

În sînge, iodul se află în concentraţie mai mare în plasmă decît în eritrocite. Difuzează în toate fluidele şi ţesuturile în ceea ce s-a numit „spaţiul iodic", după 15 minute de la administrarea intravenoasă şi după 2 ore de la ingestie.

Începînd din această perioadă şi în cea următoare iodul este captat de glanda tiroidă (30%), apoi de ovar, hipofiză, ficat, plămîn şi intestinul subţire (în total în jurul a 10%), iar restul este eliminat prin urină (60%) şi în cantităţi minime prin fecale.

Captarea tiroidiană şi eliminările urinare sînt modificate de tonusul funcţional al tiroidei, în sens invers proporţional. În hipertiroidie creşte captarea tiroidiană şi scade eliminarea urinară, iar în hipotiroidie, invers.

Iodocaptarea tiroidiană este împiedicată de tiocianaţi, perclorati, nitraţi şi de iodul în doză mare.

Pentru iodarea tirozinei, iodul este oxidat prin peroxidază în acid hipoiodos şi intră în consecinţă în poziţia 3 şi 5 pentru formarea mono- sau diiodotirozinei şi, în stadiul următor, a tiroxinei.

Derivaţii tioureei acţionează asupra sistemului enzimatic peroxidazic şi împiedică trecerea iodului în iodură.

Foliculul tiroidian are şi rolul de depozit hormonal. Radiografiile pun în evidenţă, după 20—30 de minute de la administrarea radioiodului, un cerc format de hormonii care au luat naştere la periferia coloidului din folicul. Funcţia-depozit a foliculului este tulburată de infecţii sau de orice alt factor care produce necroza peretelui folicular.

În tiroidă, 10% din iod este anorganic, 25% se găseşte în tiroxină şi triiodotironină şi 65% ca diiodotirozină şi monoiodotirozină. Tiroida sintetizează 0,3 mg tiroxină pe zi.

Procesele de captare iodică, de conversiune şi de depozit se petrec simultan, dar ele se pot desfăşura şi independent, aşa cum ne-o arată intervenţia tiocianaţilor asupra captării şi a derivaţilor tioureei pe iodarea hormonală.

Iodul se găseşte în circulaţie sub formă anorganică (0,1—0,5 γ %) şi legat de proteine. Cea mai mare parte există sub cea de-a doua formă, care este dependentă cantitativ de tonusul funcţional al tiroidei. De aceea la eutiroidieni are un nivel constant. În schimb, iodul anorganic variază în raport cu cantitatea de iod care a pătruns în organism.

Iodul total (anorganic şi organic) este de 5—9,5 γ %, din care cel protidic 4—8 γ %. După unii autori, tiroida conţine 30 mg iod la 100 g ţesut sau 1/5 din iodul total din organism.

Din iodul protidic hormonal, 65—90% se găseşte sub formă de tiroxină şi diiodotirozină, prima de 3—4 ori mai mult ca ultima. Ambele fracţiuni migrează cu α-globulina prin electroforeză, după cum a arătat Albright, iar după alţi autori migrează şi cu fracţiunea β.

Tiroxina este metabolizată la nivelul ţesuturilor, prin pierderea unui atom de iod şi transformarea în triiodotironină, care difuzează mai rapid în celule şi exercită o acţiune calorigenă de 5 ori mai puternică la doză egală, în comparaţie cu tiroxina.

Iodul anorganic care rezultă din metabolismul tiroxinei şi triodotironinei reintră în circulaţie şi este preluat în parte de tiroidă şi o parte eliminat prin urină.

Dacă la periferie este nevoie de hormon tiroidian prin consum obişnuit sau în condiţii de suprasolicitare, intervin de astă dată factori care eliberează hormonul tiroidian din tiroglobulina depozitată în foliculi.

Tiroglobulina are o moleculă foarte mare, incapabilă să difuzeze prin celulele foliculare. Enzime mucolitice şi proteolitice desfac tiroglobulina în molecule mai mici, capabile să pătrundă prin peretele folicular în circulaţie.

Sistemul reglator al endocriniei tiroidiene. Endocrinia tiroidiană este reglată de un sistem neuro-hipofizo-tiroidian, pe o cale neuro-hormonală şi una neuro-nervoasă (fibrilară). În ambele cazuri un rol important îl au cortexul şi hipotalamusul. Impulsurile nervoase pătrund în centrii subcorticali, de unde ajung la tiroidă pe cale hipofizară sau pe căile vegetative.

Sub influenţa centrilor hipotalamici se produc secreţia şi excreţia de tireotrop, care pe cale sanguină ajunge la tiroidă şi produce o serie de modificări structurale, funcţionale şi trofice.

Este binecunoscut astăzi că hormonul tireotrop produce o hipertrofie şi hiperplazie a foliculilor tiroidieni, stimulează sinteza tiroxinei şi proteoliza tireoglobulinei, creşte excreţia de tiroxină din tiroidă şi, în consecinţă, iodul hormonal din sînge.

După hipofizectomie, în lipsa tireotropului tiroida se atrofiază, sinteza tiroxinei se produce la un nivel foarte scăzut, iar concentrarea iodului în tiroidă este redusă la 10% din cantitatea normală.

Administrarea de tireotrop corectează aceste fenomene într-un timp propriu fiecărei categorii. Astfel, iodocaptarea începe să revină la normal după 8 ore de la administrare şi numai după 24—48 de ore atinge maximul.

Scanned with OKEN Scanner

Secreţia de tireotrop a hipofizei este inhibată de iodul anorganic, care îl inactivează. Tiroxina în cantităţi mari reduce şi ea tireotropul hipofizar la mai puţin de 10% şi inhibează acţiunea lui la nivelul tiroidei.

La un om normal, 3 g de tiroidă uscată pun în repaus tiroida lui proprie şi blochează tireotropul, asigurînd în acelaşi timp nivelul eutiroidian la periferie.

Tireotropul este inactivat de asemenea de timus, de ganglionii limfatici şi de tiroidă. Secreţia şi excreţia de tireotrop creşte în stările de excitaţie cortico-subcorticală şi scade în cele de inhibiţie. Sînt cunoscute în clinică cazurile de tireotoxicoză apărute după traume psihice.

Intervenţia directă a reglării nervoase vegetative este mai puţin cunoscută. Impulsurile pornite din centrii vegetativi superiori parcurg căile vegetative periferice şi acţionează prin fibrele parasimpatice direct asupra foliculilor, iar prin cele simpatice, prin intermediul fibrelor perivasculare.

Reactivitatea tiroidei la tireotropul endo- sau exogen se modifică după simpatectomie, aşa cum au arătat Milcu şi Simionescu.

Legarea capătului central al frenicului secţionat de capătul periferic al lanţului simpatic cervical la animale este urmată de creşterea activităţii tiroidiene, datorită impulsurilor primite la fiecare mişcare respiratoare, lucru demonstrat de experienţele lui Baranov.

Sinteza şi secreţia hormonului tiroidian sînt influenţate de numeroşi factori de mediu, ca: frigul, căldura, calitatea şi cantitatea alimentaţiei, factori care intervin în sistemul reglator, îndeosebi acţionînd asupra componentei nervoase.

Rolul iodului vehiculat prin alimente şi apă este de mare importanţă prin participarea acestui metaloid în sinteza hormonilor tiroidieni. Excesul sau carenţa acestuia schimbă tonusul funcţional şi troficitatea hipofizei tireotrope şi tiroidei.

Asupra tiroidei acţionează de asemenea substanţe, ca: tiouraţii, tiocianaţii, sulfonamidele, polifenolii, acidul paraaminosalicilic, percloraţii etc., care împiedică captarea iodului în tiroidă sau inhibează conversiunea lui protidică.

Factorul care pune în mişcare sistemul reglator neuro-hipofizo-tiroidian şi care asigură nivelul normal al hormonilor iodaţi este cantitatea de iod hormonal din circulaţie şi ţesuturi. Scăderea acestuia este urmată de stimularea prin hipotalamus a secreţiei de tireotrop şi producerea unei hipertonii pe axa vegetativă hipotalamo-tiroidiană. Fenomenul contrar se produce dacă tiroxina este în exces la periferie.

Acţiunile hormonului tiroidian. Acţiunile farmacodinamice ale hormonului tiroidian au un caracter fiziologic, pentru că substanţa este produsă în organism şi îşi desfăşoară activitatea în cadrul complex al funcţiilor diverselor sisteme, aparate, organe şi ţesuturi. Această constatare este de altfel valabilă pentru toţi hormonii. O dată pătruns în circulaţie, hormonul tiroidian este transportat într-o legătură protidică globulinică pînă la nivelul celulelor, unde măreşte permeabilitatea celulară pentru oxigen şi lucrează ca un catalizator care stimulează procesele oxidative anaerobe. Această acţiune se desfăşoară la nivelul celular şi la nivelul centrilor nervoşi vegetativi, care la rîndul lor intervin în procesele metabolice periferice.

Efectul calorigen al tiroxinei şi triiodotironinei se evidenţiază prin creşterea consumului de oxigen şi corectarea scăderii metabolismului bazal la mixedematoşi şi la animalele tiroidectomizate. După administrarea într-o singură doză a 1 mg de tiroxină sau 100 γ triiodotironină, metabolismul bazal creşte inegal, în funcţie de substanţa întrebuinţată. Efectul calorigen al triiodotironinei poate fi apreciat după 4—6 ore, printr-o creştere rapidă a metabolismului bazal. Efectul maxim este atins în 3 zile şi poate dura 10—15 zile. Pentru a obţine un efect comparabil este necesară o doză de 5 ori mai mare de tiroxină, cu un maxim de efect după 10 zile şi o durată de 30 de zile.

Rezultă deci că tiroxina are un timp de latenţă mai mare, o acţiune mai puţin intensă în raport cu doza, dar cu o durată mai prelungită.

După extirparea tiroidei, consumul de oxigen scade şi oxidaţiile celulare se reduc. Fragmentele de ţesut ale unui animal tiroidectomizat consumă mai puţin oxigen. Acţiunea dinamică specifică este scăzută.

Fenomenele contrare se observă la animalele hipertiroidizate. Scăderea sau creşterea oxidaţiilor este urmată de mari modificări în metabolismul protidic, glucidic, lipidic şi electrolitic.

În eutiroidie, hormonul tiroidian asigură anabolismul protidic; aşa se explică influenţa puternică exercitată de tiroidă în creştere. În hipotiroidism catabolismul protidic scade; în hipertiroidie creşte, aşa cum ne-o arată apariţia creatinei în urină, creşterea creatininuriei şi a azotului urinar.

Intervenţia tiroidei în metabolismul glucidic este pusă în evidenţă îndeosebi de tulburările care apar în hipertiroidism, unde găsim hiperglicemie, uneori glicozurie, scăderea toleranţei la glucoză, depleţiunea glicogenică ficatului şi diminuarea în muşchi a sintezei glicogenului din acid lactic.

Perturbările metabolismului lipidic apar, spre deosebire de cel glucidic, mai evidente în hipotiroidie. La mixedematoşi şi la animalele tiroidectomizate cresc fosfolipidele şi colesterolul sanguin. Aceste modificări sînt mai intense şi mai complexe dacă intervin leziuni hepatice.

Metabolismul apei şi al electroliţilor este adînc influenţat de hormonul tiroidian. În hipotiroidie apa şi sarea sînt reţinute, o dată cu apariţia unui edem muco-protidic, derivat probabil din substanţa fundamentală a ţesutului colagen.

Dacă se administrează mixedematoşilor tiroidă, se produce o diureză accentuată, cu eliminare crescută de sodiu, potasiu, calciu şi fosfor. Se produce în acelaşi timp o creştere a eliminărilor de azot.

Hormonul tiroidian măreşte excitabilitatea sistemului nervos. Modificările care apar după hipertiroidizare sau tiroidectomie sînt datorite creşterii sau scăderii tonusului funcţional al centrilor cortico-subcorticali. Acestei categorii îi aparţin manifestările din tireotoxicoză: agitaţia psihomotoare, instabilitatea emoţională, tahicardia, tremurăturile, rigiditatea, tulburările vasomotoare, hipersudaţia, hipersalivaţia, tulburările peristaltice şi hipertermia între 37,5 şi 38°.

Carenţa hormonului tiroidian este urmată de fenomene contrarii. În creierul mixedematoşilor scade consumul de glucoză şi oxigen.

Activitatea nervoasă superioară este tulburată prin excesul sau lipsa de hormon tiroidian. Fixarea şi diferenţierea reflexelor condiţionate este întîrziată la animalele hipotiroidizate, iar administrarea de tiroxină dezechilibrează raportul dintre excitaţie şi inhibiţie. Creierul embrionar fetal şi infantil nu se dezvoltă normal fără hormon tiroidian.

Aparatul cardio-vascular este îndeosebi influenţat de nivelul endocriniei tiroidiene, aşa cum ne-o arată tulburările care apar în hiper- sau hipotiroidie. În prima eventualitate apar tahicardia, aritmia extrasistolică, aritmia completă, vasodilataţia, creşterea vitezei de circulaţie şi hipertensiunea. Aceste modificări sînt în legătură cu creşterea metabolismului general şi cu hiperexcitabilitatea centrilor vasomotori subcorticali.

Hormonul tiroidian exercită şi o acţiune directă asupra miocardului.

Tahipneea, respiraţia superficială, scăderea capacităţii vitale, aritmia respiratoare, apar în hipertiroidism şi indică acţiunea hormonului tiroidian asupra aparatului respirator.

Hematopoeza este influenţată de asemenea. Hipertiroidia creşte numărul hematiilor, al limfocitelor şi al granulocitelor; în mixedem scad hematiile şi cresc monocitele, după cum au arătat Milcu şi Pitiş.

Acţiunea hormonului tiroidian asupra metabolismului sistemului nervos central şi a tuturor aparatelor ne explică modificările exercitate asupra creşterii tuturor ţesuturilor şi organelor. Zonele epifizare osoase sînt stimulate de tiroxină. Insuficienţa tiroidiană produce o întîrziere în osificaţie şi în creşterea oaselor.

O acţiune complexă este exercitată de tiroidă asupra glandelor endocrine. Hiper- sau hipotiroidismul influenţează normalitatea fiziologiei ovarului, testiculului, suprarenalelor, paratiroidelor, hipofizei etc. Complexitatea acestor acţiuni este mărită de acţiunea exercitată de celelalte glande endocrine asupra tiroidei. Interrelaţia tireo-endocrină se desfăşoară în legătură cu reglarea nervoasă, ceea ce măreşte şi mai mult complexitatea acestor interrelaţii.

Endocrinia tiroidiană este variabilă ca intensitate, după vîrstă, sex, individ şi condiţii de viaţă. Nivelul funcţional al tiroidei creşte din luna a 3-a — a 4-a a vieţii intrauterine, pînă la pubertate, cu o perioadă de relativă stabilitate pînă spre 50 de ani, cînd începe să scadă.

Menstra, sarcina şi menopauza modifică de cele mai multe ori spre plus funcţional endocrinia tiroidei.

În patologia glandei tiroide se regăsesc, într-o măsură variabilă de la o categorie la alta şi de la un caz la celălalt, amplificate, scăzute sau anulate, acţiunile fiziologice ale hormonului tiroidian.

Studiul comparativ al stărilor de hiper- sau de hipotiroidie ilustrează în mod evident natura şi sensul acţiunilor fiziologice exercitate de hormonul tiroidian.

MIJLOACE DE DIAGNOSTIC ÎN BOLILE TIROIDEI

Fenomenele subiective în bolile tiroidei exprimă, la nivelul diverselor organe şi ţesuturi, deficitul sau excesul endocriniei tiroidiene.

Cea mai mare parte a simptomatologiei de acest ordin este datorită tulburărilor metabolice, trofice şi neurovegetative.

La nivelul tiroidei, manifestările subiective sînt reprezentate de senzaţii de presiune locală de durată şi intensitate variabile, sau de dureri în parenchimul tiroidian, jenă în deglutiţie, senzaţie

Scanned with OKEN Scanner

de opresiune în respiraţie, dureri nevralgice iradiate din zona tiroidiană spre zona cervicală superioară sau inferioară, etc.

Nu rareori aceste manifestări sînt primele semne ale unei tiroidite, ale cancerului tiroidian sau ale supradozajului iodic.

Semnele obiective clinice sînt culese prin examenul direct şi complet al bolnavului, cu ajutorul inspecţiei, al palpării şi auscultaţiei glandei tiroide.

Inspecţia regiunii tiroidiene poate arăta: hipertrofia tiroidiană, cu diversele ei grade, de la guşa simplă la guşa gigantă, care invadează regiunile cervicală posterioară, toracică sau mediastinală; dezvoltarea inegală a procesului strumigen sau neoplazic; staza venoasă, cu dilataţia evidentă a jugularelor şi a reţelei venoase pretiroidiene; staza mediastinală (în guşile retrosternale); imobilitatea sau mobilitatea tiroidei sau a strumei, poziţia deflectată a capului în guşile cervico-toracice etc.

Palparea atentă a regiunii tiroidiene poate pune în evidenţă deviaţia traheei şi a esofagului, iar în cazurile de compresiune a carotidei, un freamăt sincron cu sistola.

Palparea este completată de măsurarea regiunii tiroidiene sau a nodulilor glandulari. Se utilizează în acest scop o bandă metrică, care se aşază transversal, avînd ca puncte de reper: posterior C_7 iar anterior istmul tiroidei sau cartilajul cricoid. Se poate utiliza măsurarea regiunii tiroidiene pe aceste repere sau prin mişcarea benzii pînă la atingerea dimensiunii maxime. Noi aplicăm de preferinţă acest ultim procedeu.

În 1949, am propus o împărţire dimensională a guşilor în: lobară, mică, mijlocie, mare, voluminoasă, gigantă şi pendulară.

Auscultaţia tiroidei este rareori folosită. Dacă la palpare am simţit un freamăt, este indicat să auscultăm cu stetoscopul tiroida hipertrofică. Auscultaţia tiroidei este obligatorie în tumorile voluminoase, cu semne compresive. Freamătul se aude, în unele cazuri, de îndată ce am aplicat stetoscopul; de cele mai multe ori el apare prin variaţia de presiune pe care o exercităm, prin intermediul guşii, asupra carotidelor sau vaselor mari de la baza gîtului. Zgomotele auscultaţiei sînt un bun indice de compresiune exercitată pe organele vecine.

Examenele de laborator în diagnosticul tireopatiilor sînt mijloace de prim ordin, de care nu ne putem dispensa fără a fi expuşi la grave erori.

Metabolismul bazal este un mijloc preţios de explorare a funcţiei tiroidiene.

Se admite în general, de către diferiţi autori, că metabolismul bazal normal este cuprins între −10 şi +10, sau între −10 şi +15, sau între −18 şi +10.

Bazaţi pe mai mult de 10000 de examene ale metabolismului bazal, corelate cu starea clinică, putem afirma că, cel puţin în ţara noastră, orice metabolism cu semnul minus indică un grad de hipotiroidie. Insuficienţa tiroidiană este indiscutabilă de la −5%. Acest fel de a vedea este confirmat şi de indicele ridicat de corelaţie care există între hipotiroidie şi scăderea metabolismului bazal, spre deosebire de situaţia inversă la hipertiroidieni. Noi considerăm, pentru ţara noastră, că valorile normale ale metabolismului bazal sînt cuprinse între −5% şi + 15%.

Există o tendinţă criticabilă de a subestima valoarea metabolismului bazal, fără a ţine seama de faptul că neconcordanţa cu clinica poate fi datorită erorilor de tehnică în executare şi particularităţilor cazului. Dacă au fost perfecte condiţiile tehnice, însăşi discordanţa este un indicator valoros.

Pentru a reduce coeficientul de discordanţă s-au propus recent: determinarea repetată a probei, în aceeaşi şedinţă, la 10 minute interval — ceea ce de fapt trebuie făcut totdeauna — sau în 2—3 zile consecutive; administrarea în prealabil, seara la culcare şi la 6 dimineaţa (proba fiind la ora 8), a 0,02 g de amital sodic sau de pentotal, cu 30 de minute înaintea probei.

Barbituricele nu reduc un metabolism bazal crescut prin tireotoxicoză.

Asocierea metabolismului bazal cu proba de efort, preconizată de Durupt, dă o serie de indicaţii preţioase. Această probă combinată se desfăşoară în felul următor: după determinarea unui metabolism bazal obişnuit, bolnavul execută la bicicletă ergografică un efort de 200 kilogrametri pe minut, timp de 3 minute, sau 20 de genuflexii în 3 minute, iar în minutul al patrulea se repetă determinarea, se compară cele 2 cifre şi se deduce intensitatea consumului de oxigen la efort.

O creştere cu 15—20% a consumului de oxigen după proba de efort este o indicaţie de hipertiroidism, în timp ce în hipotiroidism modificările sînt în sens invers.

Dozarea iodului protidic în plasmă este un indicator direct al endocriniei tiroidiene.

Iodul protidic reflectă hormonul tiroidian circulant. Iodul protidic are un cîmp de variaţie normal, cuprins între 3,8 şi 8 Y la 100 ml plasmă.

Determinarea iodului protidic nu trebuie executată la bolnavii care au făcut tratamente cu iod sau cărora li s-au administrat medicamente şi alimente care conţin iod. În asemenea cazuri proba nu este valabilă decît după un interval de timp, variabil după cantitatea şi natura preparatului conţi-

Scanned with OKEN Scanner

nător de iod: pentru tiroida uscată după 2 săptămîni, pentru soluţia Lugol după o lună, pentru lipiodol după 12 luni etc.

Gradul de concordanţă între starea clinică şi dozarea iodului protidic este de 92%, în timp ce la acelaşi grup de bolnavi a fost numai de 82% pentru metabolismul bazal; în mixedem gradul de concordanţă s-a ridicat la 94%.

Determinarea iodului protidic ajută clarificarea cazurilor de hipermetabolism de origine netiroidiană, aşa cum se poate întîlni în leucemie, policitemie, cardiopatii, boli cronice febrile etc.

Radioiodul, ca mijloc de diagnostic, tinde să ocupe un loc din ce în ce mai însemnat în clinica tireopatiilor. Testul se bazează pe faptul că radioiodul se comportă în organism ca iodul stabil şi se concentrează predominant în tiroidă.

Dintre izotopii radioactivi ai iodului, cel mai folosit este I^{131}, cu o perioadă de înjumătăţire de 8 zile. Radioiodul se administrează cel mai frecvent pe cale bucală, rareori intravenos.

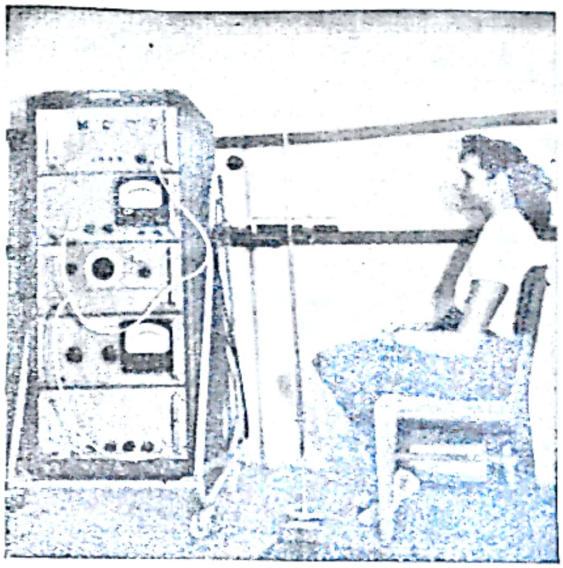


Fig. 111 — Măsurarea iodocaptării tiroidiene în Laboratorul de izotopie al Institutului de endocrinologie.

Captarea tiroidiană este simplu de executat şi utilă informativ. Se procedează în felul următor: se dă bolnavului de dimineaţă, pe nemîncate, într-un pahar cu apă, doza de radioiod de 2—40 microcurie; cu ajutorul unui contor Geiger-Müller sau al unui scintilator, se măsoară intensitatea gammaradiaţiei culese epitiroidian, la distanţă de 10—20 cm (fig. 111). Determinarea epitiroidiană a gammaradiaţiei se poate face la 1, 24 şi 48 de ore sau la 2, 4 şi 24 de ore.

În Institutul de endocrinologie aplicăm măsurătoarea la 1, 3, 4 şi 24 de ore. Se obţine astfel o diagramă informativă, nu numai prin intensitatea captării, dar şi prin înclinarea pantei ascendente şi descendente. În asemenea condiţii iodocaptarea la 60 de minute atinge la eutiroidieni 9—19%, iar la hipertiroidieni 20—50%; după 24 de ore, respectiv 30 şi 60% (fig. 112).

S-a susţinut că o iodocaptare în jurul a 19%, măsurată după 24 de ore, indică eutiroidia, în jurul a 40% hipertiroidia, iar în jurul a 2,5%, hipotiroidia.

Iodocaptarea este influenţată de diverşi factori, care modifică tonusul funcţional al tiroidei, şi de tehnicile întrebuinţate. Este necesară stabilirea unui standard geografic. Comparaţia cifrelor găsite la eutiroidieni în localităţile maritime şi continentale arată că acestea sînt suficient de diferite ca să influenţeze valoarea probei.

Iodocaptarea este scăzută în tiroiditele acute şi subacute, în mixedem şi boala Addison; în schimb, este crescută nu numai în hipertiroidism, dar şi în guşa coloidă endemică, în nefrita cronică şi în cardiopatiile decompensate.

Determinarea iodocaptării cu ajutorul unui scintilator permite obţinerea unei gammagrame sau a unei scintilograme. Cu ajutorul unui dispozitiv grafic, care se mişcă pe suprafaţa regiunii tiroidiene, se obţine o reprezentare grafică a tiroidei pe baza densităţii impulsurilor radioactive, care sînt determinate, la rîndul lor, de intensitatea radiocaptării.

Gammagrama este de mare utilitate în diagnosticul diferenţial al guşilor nodulare şi al cancerului. Un alt procedeu prin care se determină captarea iodului radioactiv îl constituie radioautograma piesei operatoare (fig. 113).

Măsurarea eliminării urinare a radioiodului poate servi ca un indicator al sintezei tiroxinei. După 24 de ore tot iodul, minus 15%, se află în tiroidă sau în urină. Omul eutiroidian elimină 40—70% din radioiodul administrat la 24 de ore, hipertiroidienii 70—90%, iar hipotiroidienii, 5—40%.

S-a susţinut că fixarea radioiodului depinde de cantitatea de coloid; s-au observat totuşi carcinoame bogate în coloid, care n-au fixat radioiodul. Există o aviditate diametral opusă în guşa adenomatoasă: dacă adenomul fixează mult iod, atunci ţesuturile vecine fixează puţin, şi invers. Aceasta este în legătură cu gradul de atrofie provocată de nodul în vecinătate. Tumorile tiroidiene concentrează iodul în chip diferit, în legătură cu structura lor. Astfel, carcinomul alveolar, folicular, solid sau papilar concentrează mai frecvent. Capacitatea de iodocaptare poate fi mărită prin administrare prealabilă de tireotrop sau de derivaţi tioureici. Această tehnică se foloseşte mai ales la investigarea metastazelor, de preferinţă după tiroidectomie.

Scanned with OKEN Scanner

Tehnicile aplicate astăzi pentru diagnosticul tireopatiilor cu ajutorul radioiodului I^{131} au permis o bună diferenţiere a patologiei tiroidiene. Progresele continue în acest domeniu deschid largi perspective în viitor.

Cele 3 teste de care ne vom ocupa sînt inferioare ca valoare indicativă, în comparaţie cu determinarea metabolismului bazal, a iodului protidic hormonal şi a radioiodului.

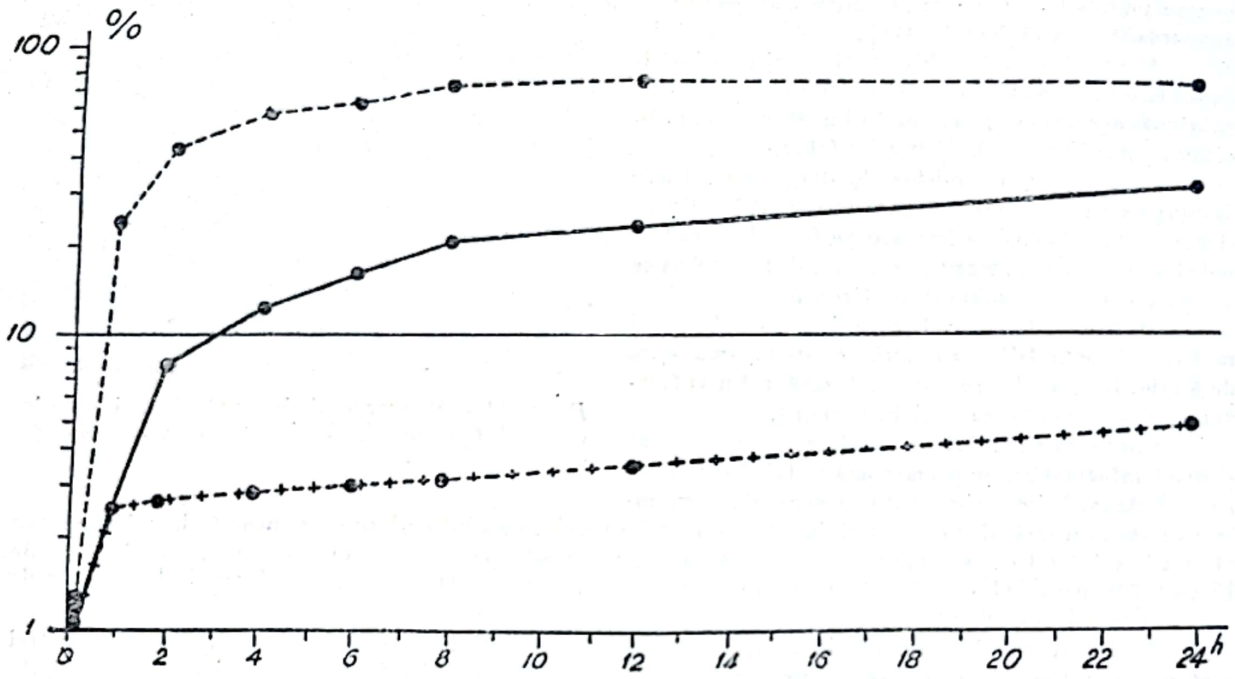


Fig. 112 — Diagrama iodocaptării I^{131} în eutiroidism (——), hipertiroidism (— — —) şi hipotiroidism (— + —).

Testul colesterolului sau al lipidelor sanguine poate fi folosit ca un mijloc ajutător în diagnosticul tireopatiilor. Sînt autori care îi contestă această calitate, iar alţii, în special din şcoala franceză (De Gennes, Albeaux-Fernet, Rivoire, Gilbert-Dreyfus), care îi acordă, dimpotrivă, o preţuire deosebită.

Observaţia clinică ne arată că, ori de cîte ori un eutiroidian devine mixedematos, colesterolul şi fosfolipidele plasmatice cresc, iar în tireotoxicoză scad.

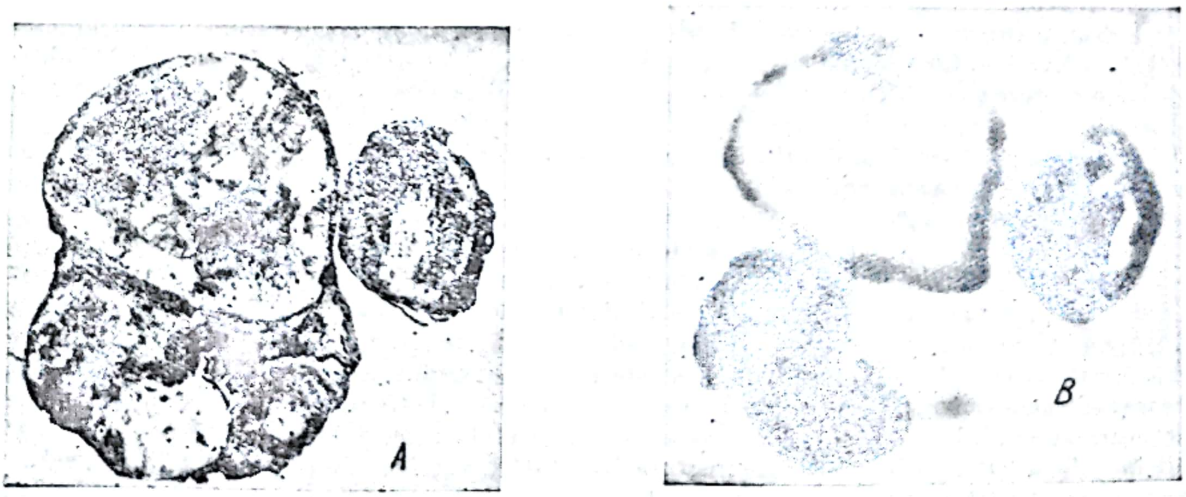


Fig. 113

A — Guşă nodulară. Piesă operatoare. *B* — Radioautograma. (Col. Inst. Endocr.)

Raportul între colesterolul esterificat şi cel total creşte în hipotiroidism şi scade în hipertiroidism.

Raportul dintre colesterolul plasmatic şi fosfolipide creşte în hipotiroidie.

Un fenomen asemănător se regăseşte la nivelul raportului dintre fosfolipidele celulare şi cele plasmatice, care creşte în hipertiroidism şi descreşte în hipotiroidism.

În corecta interpretare a modificărilor colesterolului şi fosfolipidelor, trebuie să ţinem seama că metabolismul lipidic este influenţat şi de alte boli: creşterea colesterolului sanguin se regăseşte în bolile hepatice, în lipodistrofii, în diabet, în nefroza lipoidică, în nefritele cronice, în sindromul Cushing, în icterul obstructiv, în xantomatoză, iar hipocolesterolemia, în anemie, în inaniţie, în insuficienţa hepatică, în regimul sărac în lipide, în bolile infecţioase etc.

Testul creatinei este bazat pe o veche observaţie clinică, făcută în primul deceniu al secolului nostru de Shaffer, care a constatat la basedowieni apariţia creatinei în urină şi scăderea creatininei. Observaţiile ulterioare au arătat că aceste modificări dispar după tiroidectomie sau iodoterapie.

La copii creatina se elimină normal, prin urină. Absenţa creatinuriei atrage atenţia asupra eventualităţii unui mixedem. La mixedematoşi, copii sau adulţi, administrarea de tiroidă produce apariţia sau creşterea creatinuriei, care precedă creşterea metabolismului bazal.

Ne putem servi de testul creatinuriei spontane sau provocate. Creatinuria provocată se realizează prin supunerea în prealabil a bolnavului, timp de 4 zile, la un regim fără carne, ciocolată şi cacao. În ziua a treia se colectează urina din 24 de ore şi se dozează creatina şi creatinina. Se administrează, în ziua a patra, 1,32 g de hidrat de creatină, dizolvată în 180 ml apă, apoi urina este colectată timp de 24 de ore, pentru dozarea creatinei şi creatininei. Eliminarea echivalentă în creatinină este de 1,0 g.

În hipertiroidism găsim o creatinurie spontană sau o retenţie de creatină în testul provocat.

Experienţa acumulată din 1935, cînd a fost propus acest test, arată că testul creatinei este valabil numai în hipertiroidism. Valoarea testului este limitată şi de faptul că creatinuria spontană se găseşte în distrofiile musculare, în atrofia musculară, în poliomielită, în inaniţie, în febră etc. Administrarea de iod în hipertiroidism inhibează creatinuria, dacă exista anterior, şi provoacă o retenţie a creatinei administrate în testul funcţional.

Testul vitezei de circulaţie, în care se foloseşte existenţa tahicardiei în hipertiroidism şi a bradicardiei în hipotiroidism, se poate executa cu numeroase substanţe: eter, zaharină, decolin şi calciu gluconic. Substanţa se injectează în venele antebraţului şi se cronometrează timpul de apariţie a gustului caracteristic în gură: dulce, amar, sau al senzaţiei de căldură (pentru calciu) etc. Testul cu eter dă o viteză medie de 5,8 secunde la un individ normal.

Testul vitezei de circulaţie cere integritatea sistemului venos, absenţa insuficienţei cardiace, a stărilor febrile. Viteza de circulaţie este crescută în hipertiroidism şi scăzută în mixedem.

Testul vitezei de circulaţie este viciat de un puternic factor subiectiv.

Recent a fost propusă o tehnică de determinare cu ajutorul radioiodului I^{131}, administrat intravenos, cu măsurarea timpului de apariţie a pulsaţiilor radioactive, înregistrate de un contor Geiger-Müller, situat epicardiac. Această tehnică are dezavantajul de a cere o aparatură specială şi o substanţă radioactivă.

Printre metodele care îşi găsesc o aplicare în diagnosticul tireopatiilor, în special al guşilor aberante, intratoracice şi al cancerului tiroidian, trebuie să citãm radiografia regiunii cervico-toracice. Explorarea radiologică a acestei regiunii ne dă informaţii asupra existenţei calcificărilor tiroidei, a topografiei şi a dimensiunilor guşilor, a deformaţiilor traheei şi esofagului. Informaţia radiologică este un auxiliar de prim ordin pentru chirurgul care intervine în aceste cazuri.

În finalul acestui capitol, atît de important pentru practică, putem formula un număr de concluzii.

1. Gradul de concordanţă cu diagnosticul clinic şi de siguranţă informativă creşte prin folosirea mai multor probe.

2. Nu toate examenele de laborator au o valoare egală pe toată întinderea patologiei tiroidiene. Unele probe sînt mai incerte în hipertiroidism şi sigure în mixedem, şi invers, de exemplu determinarea colesterolului, a fosfolipidelor şi, respectiv, a creatinei.

3. În ordinea valorii de informaţie şi a coeficientului de siguranţă, acceptăm în primul rînd: *a)* dozarea iodului protidic; *b)* explorarea cu radioiod, în special iodocaptarea epitiroidiană şi radioiodul protidic plasmatic; *c)* determinarea corectă a metabolismului bazal.

4. Dozarea colesterolului, a fosfolipidelor, testul creatinei şi creatininei, viteza de circulaţie, ca şi alte probe propuse au o valoare limitată, restrînsă în hiper- sau hipotiroidism.

5. Explorarea radiologică este un bun mijloc de investigare în guşile invadante şi în cancerul tiroidian, cu sau fără metastaze.

Scanned with OKEN Scanner

HIPOTIROIDIA

(mixedemul congenital sau dobîndit, hipotiroidia benignă sau latentă)

Termenul de hipotiroidie desemnează diferite forme clinice ale pato-homeostaziei tiroidiene.

Mixedemul este folosit ca un termen sinonim datorită şi faptului că expresia cea mai caracteristică a insuficienţei tiroidiene este dată de bolnavii cu edem muco-protidic.

Este recomandabil să utilizăm termenul de mixedem pentru a desemna cazurile de hipotiroidie în care s-a produs retenţia în spaţiile extracelulare de muco-proteine, electroliţi şi apă, cu expresia lor semeiologică binecunoscută, şi să rezervăm termenul de hipotiroidie benignă, latentă, oligosimptomatică şi frustă pentru cazurile în care acest simptom lipseşte iar celelalte simptome au caracterul şi criteriile care să justifice termenul secund.

Pentru a evita fragmentarea descrierii, s-a folosit în expunerea acestui capitol modelul mixedemului şi s-au descris sau comentat celelalte categorii la formele clinice şi patogenie.

Termenul de mixedem, creat de Ord, în 1874, desemnează unul din simptomele cele mai caracteristice ale sindromului, şi anume edemul mucos.

Simptomatologie. Pentru a înţelege clinica mixedemului, trebuie reamintit că hormonii tiroidieni sînt necesari oricărui organ sau ţesut. În absenţa biocatalizatorilor tiroidieni, metabolismul, troficitatea şi funcţiile specifice ale ţesuturilor sînt adînc tulburate.

Tulburările trofice ale tegumentelor, mucoaselor şi ale anexelor acestora sînt dintre cele mai caracteristice. Ele sînt produse prin scăderea proceselor oxidative şi prin infiltraţia muco-proteinică a ţesutului subcutanat şi submucos.

(1) Faţa bolnavului are o înfăţişare aşa de caracteristică, încît putem vorbi de un facies mixedematos. Acesta se distinge prin: formă rotunjită cu ştergerea reliefurilor, pielea îngroşată, infiltraţia pleoapelor cu reducerea deschizăturii palpebrale, ochii par înfundaţi şi somnoroşi, nasul şi buzele se îngroaşă, iar sub bărbie se formează o pungă de infiltraţie. Mimica este extrem de redusă. Vechii clinicieni au comparat faţa mixedematosului cu luna plină.

(2) Infiltraţia mucoasă nu se limitează la faţă; o regăsim în orice regiune a corpului, mai mult sau mai puţin accentuată. Astfel edemul apare la ceafă, în depresiunile subclaviculare, la abdomen, la membre.

(3) Pielea are o culoare gălbuie, foarte caracteristică, aspră şi cu descuamare accentuată.

(4) Părul este rar, cu firul subţire, hipotrofic, uneori aspru, alteori moale. Chelia este foarte frecventă. Foarte caracteristice apar aceste tulburări trofice în perii sprîncenelor. Acestea sînt foarte slab desenate, din cauza numărului redus de fire. Fenomenul este mai accentuat în coada sprîncenei care aproape că lipseşte (semnul Hertoghe).

(5) Unghiile sînt subţiri, mate şi foarte sfărîmicioase. Capacitatea funcţională a glandelor sudoripare şi sebacee este mult redusă. (6) Infiltraţia muco-protidică se produce şi în submucoase. Datorită acestui fapt, vocea este aspră şi îngroşată, scad rezistenţa şi funcţionalitatea normală a mucoaselor. Aşa se explică frecvenţa faringo-amigdalitelor cronice, a laringo-bronşitelor şi a patologiei gastro-intestinale cronice, binecunoscută la mixedematoşi.

(7) Tulburările morfologice şi funcţionale ale sistemului nervos central şi periferic sînt foarte numeroase şi caracteristice.

La aceşti bolnavi apar tulburări ale activităţii nervoase superioare: o scădere a intensităţii procesului de excitaţie, o creştere a timpului de latenţă, o scădere a capacităţii de diferenţiere, o slabă fixare a reflexelor condiţionate.

Cu cît mixedemul apare mai de timpuriu, cu atît sînt mai frecvente şi intense tulburările în analizori, în special în cel auditiv şi cu atît sînt mai intense tulburările celui de-al doilea sistem de semnalizare.

Vorbirea întîrziată cu luni sau ani este un fenomen bine cunoscut în mixedemul infantil și în idioția mixedematoasă. Sînt de asemenea binecunoscute diminuarea memoriei datelor recente, rigiditatea și scăderea atenției, afectivitatea redusă cu tendință la melancolie.

Motricitatea mixedematoșilor este caracterizată prin mișcări lente și fără precizie. S-au descris cazuri cu tulburări de coordonare, cu scăderea forței musculare, creșterea fatigabilității, tulburări senzitive și senzoriale.

În mixedem apare o patologie endocrină de corelație într-o măsură variabilă, după forma clinică a insuficienței tiroidiene.

a/ — Scăderea pilozității axilare, pubiene și tronculare, precum și diminuarea excreției de 17-cetosteroizi, indică o depresiune a tonusului funcțional corticosuprarenal.

b/ — Diabetul pancreatic poate fi asociat în unele cazuri cu mixedemul, constituind un factor de gravitate. Terapia cu tiroidă accentuează insuficiența insulară.

c/ — Funcțiile ovariene și testiculare sînt cele mai afectate. Au fost observate amenoreea, hipomenoreea și polimenoreea, cu meno- și metroragii.

Aceste tulburări complexe neuro-endocrine și tisulare și-au găsit o explicație parțială în ceea ce s-a numit antagonismul tiro-ovarian (C. I. Parhon). S-au descris totuși cazuri de sarcină.

d — La bărbat au fost observate infantilism gonadic și insuficiență sexuală cu sterilitate.

De un deosebit interes pentru mixedemul infantil este problema involuției sau hipertrofiei timusului.

e Tetania paratiroidiană poate apărea în mixedemul postoperator și uneori în mixedemul idiopatic.

Tulburările viscerale în mixedem au un deosebit interes pentru medicina generală, insuficiența tiroidiană frustă fiind relativ frecventă, iar un număr de tulburări viscerale, de origine mixedematoasă, pot fi tratate cu succes cu preparate tiroidiene.

(9) Aparatul digestiv este cel mai des și adînc în suferință la mixedematoși. (1) Mucoasele digestive sînt îngroșate, iar submucoasele infiltrate cu substanță mucoidă. Foarte caracteristică este infiltrația limbii, care dă naștere (2) macroglosiei, cu (3) dificultăți în vorbire și masticație, iar la copii (4) proiectează vîrful limbii din cavitatea bucală. (5) Gingiile sînt de asemenea edematiate și sîngerînde. (6) Dinții apar cu întîrziere, uneori persistă încă elemente din prima dentiție, cînd începe cea de-a doua; ei sînt reduși în dimensiuni, cu implantare neregulată, au frecvente carii și abraziuni.

(10) Vegetațiile adenoide, hipertrofia amigdaliană și în general a țesutului limfoid submucos sînt constante. S-a descris, de asemenea, hipertrofia glandelor salivare. Secrețiile digestive și motricitatea sînt scăzute. (11) Constipația, meteorismul, atonia intestinală sînt frecvente în mixedem.

Insuficiența tiroidiană intervine de asemenea în patologia biliară, în special în apariția atoniei veziculei biliare și a colecistopatiilor cronice, la care trebuie să adăugăm pe linie metabolică calculoza biliară.

(12) Funcțiile ficatului, legate de metabolismul glucidic și protidic, sînt de asemenea tulburate.

(13) Ca tulburări respiratoare au fost observate: coriza cronică, bronșita cronică, emfizemul și îngroșarea mucoaselor laringelui.

(14) Aparatul cardio-vascular este de asemenea interesat în mixedem. Bradicardia este unul din simptomele cele mai caracteristice și frecvente, caracterizată de un puls cu 45—60 contracții pe minut, modificat într-o măsură redusă prin efort. Arterioscleroza crește, ca frecvență, cu vîrsta.

Inima prezintă modificări caracteristice: zgomotele sînt surde, aria cardiacă este mărită transversal. Electrocardiograma arată modificări tipice caracterizate prin creșterea intervalului QT și dispariția lui P și T.

Scanned with OKEN Scanner

15 Reactivitatea la cald şi frig este înceată şi redusă. Există o proastă circulaţie periferică, cu cianoză şi extremităţi reci.

16 În sînge s-au observat 1 anemie, scăderea hemoglobinei, 2 leucopenie cu 3 limfocitoză şi eozinofilie; creşterea 4 vitezei de sedimentare (Şt. M. Milcu şi M. Pitiş). Anemia, foarte frecventă, poate pune probleme dificile de diagnostic, prognostic şi tratament, aşa cum ne-o arată apartenenţa posibilă la 3 categorii: pernicioasă, macrocitară reactivă la tiroidă şi hipocromă reactivă la tratamentul cu fier. Experienţa noastră ne-a arătat că forma macrocitară este cea mai frecventă în mixedem.

17 Apar de asemenea şi modificări în proteinele serice, cu 1 scăderea globulinelor şi 2 creşterea serinelor. Această disproteinemie intervine în creşterea presiunii osmotice şi a viscozităţii.

18 Tulburările metabolice în mixedem au o deosebită importanţă pentru înţelegerea numeroaselor modificări trofice şi funcţionale din organe şi ţesuturi. Consumul de oxigen este scăzut, metabolismul bazal ajunge la valori de —20 pînă la —30%. Consumul energetic şi acţiunea dinamică specifică sînt de asemenea scăzute.

a/ Eliminarea urinară de azot total, de uree, acid uric şi creatinină este scăzută. Ureea eliminată prin urină este redusă la 6—9 g zilnic. Bilanţul protidic este pozitiv, chiar cu o alimentaţie redusă.

b/ Toleranţa la glucide este crescută, cu o glicemie normală. În hiperglicemia provocată se observă o creştere redusă a glicemiei, urmată de o hipoglicemie prelungită.

c/ Se observă foarte frecvent o creştere a colesterolului şi a fosfolipidelor în sînge. Unii autori au dat o mare importanţă acestor modificări, atribuindu-le valoarea unui simptom care poate servi la diagnosticul mixedemului.

d/ Tulburările metabolismului mineral sînt caracterizate prin creşterea eliminării sulfului în urină, a eliminării prin fecale a calciului, fosforului şi magneziului şi o retenţie de cloruri în ţesuturi.

e/ Proba apei ne arată o eliminare întîrziată şi redusă sub nivelul cantităţii ingerate. Modificările metabolismului apei sînt în legătură, în primul rînd, cu tulburările metabolismului protidic, cu retenţia de cloruri, cu oliguria şi scăderea transpiraţiei.

f/ Iodul protidic scade sub 3,5—4 γ % în plasmă; scade captarea iodului radioactiv în tiroidă sub 18%, iar în urină creşte eliminarea pînă la 80—90%.

19 Hipotermia mixedematoşilor este în legătură de asemenea cu tulburările metabolice, în special cu scăderea consumului de oxigen, precum şi cu perturbarea mecanismului de control reglator al termogenezei.

20 Reactivitatea la infecţii, intoxicaţii şi la agenţii de mediu în general este foarte redusă. Bolnavii sînt foarte puţin rezistenţi la frig, se îmbolnăvesc cu uşurinţă şi fac reacţii de imunitate de slabă intensitate. În schimb, rezistă mai bine la inaniţie, fapt explicabil prin scăderea metabolismului energetic.

21 Procesele de cicatrizare sînt de asemenea încetinite şi insuficiente în mixedem; fracturile şi plăgile traumatice sau operatoare se vindecă greu.

22 Dezvoltarea copiilor mixedematoşi este adînc tulburată. Toate organele şi ţesuturile nu se dezvoltă normal. Sistemul nervos şi aparatul locomotor sînt cel mai intens afectate. De aici decurg 1 infantilismul şi 2 nanismul, 3 întîrzierea mintală şi idioţia, întîrzierea sau absenţa sexualizării. Celulele nervoase sînt mai mici, mielinizarea este întîrziată sau nu se produce de loc, după cum a arătat Gh. Marinescu.

Osificaţia encondrală şi cea periostică sînt întîrziate. La copiii mixedematoşi fontanelele şi cartilajele de conjugare rămîn multă vreme deschise.

Scurtarea feţei, înfundarea rădăcinii nasului şi malocluzia dentară exprimă de asemenea tulburarea proceselor morfogenetice în mixedem.

Scanned with OKEN Scanner

Forme clinice. Formele clinice ale mixedemului sînt determinate de vîrsta bolnavului, de agenţii etiologici, de variaţiile cantitative şi calitative ale leziunilor. Ansamblul acestor factori dă o mare varietate clinică insuficienţei tiroidiene.

Datorită faptului că insuficienţa tiroidiană are o gravitate, cu atît mai mare, cu cît apare mai de timpuriu, criteriul de vîrstă diferenţiază cele 3 mari categorii ale mixedemului: congenital, juvenil şi al adultului. La rîndul lor, aceste forme se diferenţiază după etiologie şi aspectele cantitative sau calitative ale tabloului clinic.

Mixedemul congenital (fig. 114) reprezintă forma clinică cea mai gravă, pentru că intensitatea proceselor patomorfice şi pato-funcţionale fac din bolnav un infirm şi un neadaptat social, dacă nu se începe tratamentul din timp. Din această cauză, cunoaşterea acestei forme clinice şi diagnosticul precoce au o mare însemnătate pentru recuperarea bolnavului. Mixedemul congenital consecutiv aplaziei tiroidei poate fi produs de orice cauză care poate vătăma parenchimul tiroidian sau organogeneza tiroidei în timpul vieţii intrauterine. Apare sporadic în orice regiune geografică şi endemic, dacă în populaţia respectivă există endemie de gușă.

Fig. 114 — Mixedem congenital (bolnavă în vîrstă de 17 ani. Se observă macroglosie, nas în şa, edemul pielii şi expresia stupidă a feţei). (Col. personală.)

Tulburările în activitatea nervoasă superioară ating aici o mare intensitate. Copiii cu mixedem congenital sînt idioţi, reduşi la funcţiile vegetative cele mai simple.

Aceşti copii nu vorbesc şi nu înţeleg limbajul vorbit sau mimat; uneori emit cîteva cuvinte stîlcite, dacă nu sînt şi surzi; recunosc în schimb pe cei care îi îngrijesc şi le arată afecţiune; nu pot merge şi nu se pot ţine pe picioare de loc sau o fac cu dificultate; în foarte multe cazuri pierd urina şi materiile fecale. Idioţii mixedematoşi sînt liniştiţi, somnolenţi.

Tulburările morfogenetice pe care le-am descris în mixedemul tip ating, de asemenea, în această formă o mare intensitate.

Dezvoltarea generală este oprită în jurul vîrstei de 9 luni, dacă copilul a fost alăptat, sau sub această vîrstă, dacă a fost hrănit artificial. Creşterea anuală este de cîţiva milimetri, de aceea aceşti copii rămîn pitici.

La această oprire a creşterii în înălţime trebuie să adăugăm lipsa oricărui proces de diferenţiere a formelor, ceea ce fixează copilul într-o perioadă mult înapoiată faţă de vîrsta lui cronologică.

În această formă clinică se produce o disociere între vîrsta cronologică şi cea biologică.

Capul şi abdomenul acestor copii apar disproporţionate în ansamblul corpului, datorită păstrării proporţiilor infantile. Capul este scurt şi lat, pare lipit direct de trunchi, din cauza gîtului foarte scurt. Laxitatea peretelui abdominal cedează presiunii exercitate de meteorism şi constipaţie, la care se pot adăuga malformaţii intestinale, ca dolico- şi megacolon. Abdomenul ia aspect de pîntece de batracian.

Faţa este foarte caracteristică şi orientează diagnosticul prin următoarele semne: infiltraţia intensă a părţilor moi, nasul scurt, gros şi trilobat; gura mare, cu buza inferioară răsfrîntă şi vîrful limbii proiectat permanent în orificiul bucal; o expresie caracteristică de apatie, de indiferenţă şi stupiditate. Membrele inferioare sînt scurte şi groase, încovoiate în paranteză. Pielea membrelor este cianozată, îngroşată şi rece, uneori cu placarde de eczemă. Mersul posibil în formele mai atenuate, este greoi şi legănat.

Dezvoltarea organelor genitale este întîrziată la toate vîrstele. Pubertatea nu apare, sau este rudimentară în formele mai puţin intense de mixedem. De aici rezultă un infantilism caracteristic.

Mixedemul infantil sau juvenil poate apărea la vîrste foarte diferite, uneori foarte de timpuriu, încît se confundă cu mixedemul congenital. Mixedemul infantil devine evident clinic cel mai frecvent spre 3—6 ani (fig. 115).

Pînă la instalarea insuficienţei tiroidiene copilul se dezvoltă normal, apoi, după o boală infecţioasă sau după o tiroidită nediagnosticată, încep să apară semnele cunoscute ale mixedemului. Simptomele cele mai precoce şi caracteristice sînt cele neuropsihice: scăderea memoriei, atenţiei, indiferenţă afectivă, torpoare, apoi oprirea în creştere.

Prin anamneză şi biometrie se poate fixa, cu oarecare exactitate, vîrsta la care a început boala.

În cazurile în care mixedemul este datorit unei tiroidectomii, semnele de insuficienţă tiroidiană apar cam la o lună după intervenţie, cu un caracter progresiv ca intensitate şi varietate de simptome.

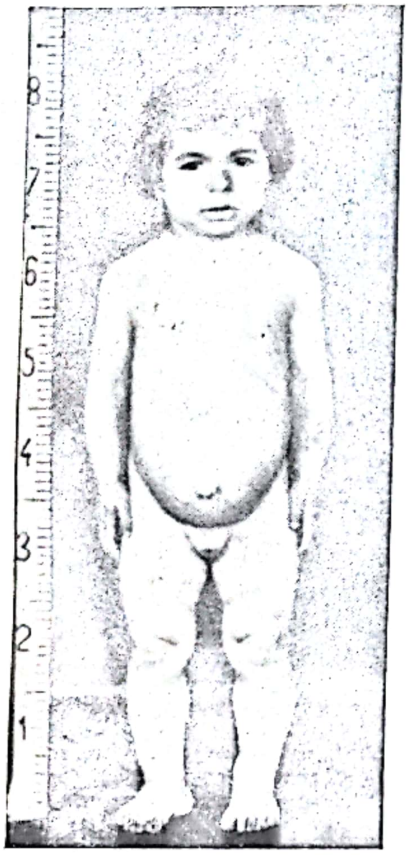


Fig. 115 — Mixedemul dobîndit al copilului (bolnavă în vîrstă de 6 ani, 84 cm înălţime, greutate 12,8 kg; corespunde vîrstei de 2 ani). (Col. Inst. Endocr.)

Mixedemul adultului apare după tiroiditele din unele boli infecţioase, ca: febra tifoidă, septicemia, reumatismul poliarticular acut etc., şi prin localizările inflamatoare ale unor infecţii cronice faringo-amigdaliene.

Există un mixedem postoperator, după tiroidectomie, în legătură cu extirparea excesivă de parenchim, sau cu calitatea mediocră, funcţională a restului de ţesut glandular.

Mixedemul adultului este mai frecvent între 40 şi 50 de ani, cu predominanţă la femei. După diferite statistici, frecvenţa este de 4—5—10 ori mai mare la femei decît la bărbaţi.

Tabloul clinic al mixedemului adultului şi al celui dobîndit al copilului este extrem de variabil. După intensitatea simptomelor şi multiplicitatea lor, se pot distinge forme fruste şi oligosimptomatice.

Mixedemul frust şi oligosimptomatic are un interes considerabil pentru marea lui frecvenţă, ca şi pentru faptul că trece de obicei neobservat, fiind confundat în complexul simptomatic al altor afecţiuni.

Aceste cazuri au fost cuprinse de Hertoghe sub denumirea de hipotiroidie cronică benignă. Bolnavii de acest fel prezintă unul sau mai multe simptome de insuficienţă tiroidiană, cum ar fi: oboseala continuă, căderea părului, artralgii, dureri de cap, constipaţie, eczemă, care par izolate; de fapt însă, explorarea atentă a bolnavilor arată că acestea coexistă cu un număr de simptome de hipotiroidie.

Mixedemul hipofizar sau secundar este o formă clinică a insuficienţei tiroidiene secundare insuficienţei adeno-hipofizare. Este caracterizat prin existenţa modificărilor selare tumorale, inflamatoare sau traumatice, şi a unei patologii de corelaţie endocrină.

În această formă scena clinică este dominată, nu numai de semnele insuficienţei tiroidiene, dar şi de ale insuficienţei gonadice şi suprarenale. Amenoreea este constantă.

Eliminările de 17-cetosteroizi şi 11-oxisteroizi, ca şi sensibilitatea la insulină sînt mai accentuate ca în mixedemul primar. În acelaşi timp hormonul tireotrop şi cel gonadotrop sînt scăzuţi.

În mixedemul hipofizar toleranţa la tiroidă este scăzută, iar în unele cazuri poate provoca apariţia unei crize de insuficienţă corticosuprarenală.

Pentru diferenţierea acestor 2 forme, poate fi folosită proba cu tireotrop. În mixedemul hipofizar, după administrarea de tireotrop cresc iodul protidic şi iodocaptarea tiroidiană, în timp ce în mixedemul primar acest fenomen de creştere nu se poate produce.

Mixedemul hipofizar mai este caracterizat şi prin: slaba intensitate a tulburărilor neuro-psihice, infiltraţia tegumentelor şi mucoaselor şi prin toleranţa scăzută la tiroidă (Şt. M. Milcu).

Mixedemul hipotalamic este caracterizat prin coexistenţa mixedemului cu diverse tulburări hipotalamice: obezitate, somnolenţă sau insomnie, poliurie şi polidipsie, hulimie, tulburări sexuale etc.

Alteori insuficienţa tiroidiană constituie un semn în cadrul unui sindrom hipotalamic, cum este cazul cu sindromul adipozo-genital, obezitatea etc.

Hipotiroidismul hipotalamic este provocat cel mai frecvent de encefalite şi mai rar de tumori cerebrale.

Evoluţie. Mixedemul congenital poate fi compensat în perioada de alăptare, deoarece mama supleează, prin lapte, hormonul tiroidian, a cărui insuficienţă apare din plin după înţărcare şi, prin aceasta, situează în aparenţă începutul bolii în această epocă.

Mixedemul nu are tendinţă la vindecare spontană, ci la evoluţie progresivă pînă la un moment dat, cînd se poate stabiliza la un nivel de insuficienţă tiroidiană, determinat pentru fiecare caz.

Evoluţia mixedemului a fost complet schimbată prin ameliorarea condiţiilor generale de viaţă şi prin tratamentul endocrin de substituţie.

Scanned with OKEN Scanner

Totuşi, evoluţia mixedemului poate fi influenţată defavorabil de apariţia diverselor boli viscerale sau endocrine, care apar după tipul unei patogenii comune sau al asociaţiilor morbide.

Asociaţiile morbide în mixedem sînt determinate de numeroşi factori care ţin, pe de o parte, de caracterul bolii endocrine, iar pe de altă parte, de felul agenţilor patogeni pe care bolnavul îi întîlneşte în mediul său de viaţă.

Dintre cele mai frecvente asociaţii citäm: insuficienţa hipofizară, acromegalia, diabetul, acondroplazia, reumatismul cronic, sclerodermia, astmul, trofedemul, eczema, ihtioza, psoriazisul.

Diagnosticul mixedemului este relativ uşor, în formele bine constituite, dar poate fi dificil în formele fruste sau oligosimptomatice.

Pentru diagnosticul pozitiv ne vom servi de semnele caracteristice ale mixedemului, scăderea iodului protidic în plasmă sub cantitatea de 3,5—4 γ %, de scăderea metabolismului bazal sub 15—20%, scăderea iodocaptării şi a conversiunii, creşterea eliminării urinare a radioiodului, iar în unele cazuri de creşterea colesterolului, a fosfolipidelor în sînge, de scăderea toleranţei la creatină şi, în ultimă instanţă, de proba terapeutică la tiroidă.

Diagnosticul diferenţial se face cu bolile în care există simptome asemănătoare, dar cu alt mecanism de apariţie. Astfel, trebuie făcut diagnosticul diferenţial cu bolile şi sindromele în care există un edem al tegumentelor şi mucoaselor.

Coexistenţa semnelor de lezare renală în edemul nefritic şi caracterele semeiologice ale acestuia ne ajută să facem diagnosticul diferenţial; o situaţie asemănătoare este valabilă în edemele cardiace, unde existenţa simptomelor de insuficienţă cardiacă înlătură orice confuzie.

Edemele caşexiilor canceroase, tuberculoase şi de denutriţie evoluează într-un cadru nosografic foarte bogat în simptome, care nu aparţin mixedemului, încît diagnosticul diferenţial este uşor de făcut.

Edemele localizate pot fi luate în consideraţie pentru formele fruste sau oligosimptomatice ale mixedemului. În această categorie citäm trofedemul sau edemul segmentar, caracterizat prin localizarea strictă cu caracter neurodistrofic, deşi în unele cazuri el poate coexista cu mixedemul.

Apropiat de acesta este edemul Quincke, al cărui caracter alergic şi paroxistic ajută diferenţierea diagnozei.

În adipozitatea dureroasă există, pe lîngă infiltraţie edematoasă, şi o lipodistrofie, iar sensibilitatea dureroasă înlătură de la început confuzia cu mixedemul localizat. Edemul care apare la membre în siringomielie coexistă cu semnele atît de caracteristice ale acestei boli neurologice.

În formele fruste şi oligosimptomatice ne vom servi, în diagnosticul diferenţial, de anamneza aprofundată, de examenul clinic atent şi complet al bolnavului, precum şi de observarea reactivităţii bolnavului la tratamentul tiroidian.

În mixedemul cu anemie intensă trebuie să facem diagnosticul diferenţial cu anemia pernicioasă şi cu cea hipocromă reactivă la fier.

Coexistenţa unui grad accentuat de anemie în mixedem creează dificultăţi de diagnostic diferenţial. Pentru existenţa mixedemului vor pleda semnele caracteristice ale sindromului şi, în plus, faptul că anemia în aceste cazuri răspunde la administrarea de tiroidă izolată sau la asociaţia tiroidă + ficat + fier, în timp ce o anemie în afara mixedemului nu va răspunde la terapia cu tiroidă.

Prognosticul mixedemului este relativ benign la adult, dar cu atît mai întunecat, cu cît apare mai de timpuriu la copil. Observaţiile din literatură şi ale noastre personal

Scanned with OKEN Scanner

ne îndreptăţesc să afirmăm că numai printr-un tratament început sub vîrsta de 2 ani, într-un mixedem congenital, se poate spera o recuperare apropiată de normal.

Un copil cu mixedem congenital netratat sucombă pînă la vîrsta de 7—10 ani (totuşi am avut ocazia să observ o bolnavă în vîrstă de 17 ani, care a decedat de o afecţiune intercurentă în anul următor).

Mixedemul adultului are un prognostic benign în formele oligosimptomatice sau fruste, tratate cu tiroidă şi necomplicate cu afecţiuni viscerale.

Numai un mixedem bine tratat are un prognostic bun.

Etiologia mixedemului poate fi rezumată astfel: poate face să apară insuficienţa tiroidiană orice factor capabil să vatăme tiroida, să tulbure mecanismul reglator al funcţiei tiroidiene sau să vatăme ţesuturile şi organele receptoare.

(1) Infecţiile tireotrope, ca: streptocociile, febra tifoidă, reumatismul acut, gripa, scarlatina, rujeola pot provoca tiroidite sau leziuni în hipofiză sau în centrii cerebrali şi diencefalici reglatori ai secreţiei hipofizare. O constatare identică este valabilă pentru infecţiile cronice, ca sifilisul şi tuberculoza.

(2) Carenţa iodică şi substanţele guşogene intervin în apariţia mixedemului din zonele endemice. De asemenea, administrarea excesivă a derivaţilor tioureei, a radioiodului (I^{131}) sau a radiaţiilor roentgen pot duce la mixedem, putînd interveni chiar în perioada embrionară şi fetală.

În modificarea reactivităţii la factorii patogeni tiroidieni intervin de asemenea vîrsta şi sexul. Observaţiile făcute în diverse ţări şi de autori diferiţi converg spre frecvenţa mixedemului la femei, raportul fiind de 5—6 femei faţă de 1 bărbat.

(3) Mixedemul nu este niciodată provocat de un singur factor, ci de un complex etiologic, în care au o contribuţie diferenţială şi inegală, de la caz la caz, condiţiile biologice interne şi agenţii patogeni de mediu.

Morfopatologie. Glanda tiroidă este mult (2) redusă de volum, pînă la resturi de foliculi într-o masă fibroasă. În mixedemul dobîndit se găsesc leziunile unei (2) tiroidite scleroase, cu distrugerea parenchimului endocrin, iar în cel congenital, (3) o aplazie tiroidiană care poate fi rezultatul unei tiroidite intrauterine sau al unei malformaţii.

(4) Ţesutul subcutanat şi submucos, ca şi restul organelor, este infiltrat cu muco-proteine. Ţesutul fibrilar conjunctiv este îngroşat, tumefiat şi crescut cantitativ.

(5) Hipofiza este mărită de volum cu aproximativ 20%, prin creşterea numerică a celulelor principale, a eozinofilelor şi a coloidului. Hipertrofia hipofizei se evidenţiază şi prin mărirea şeii turceşti, vizibilă radiologic.

S-a constatat în unele cazuri atrofia ovarului sau a testicului.

În mixedemul congenital celulele scoarţei cerebrale sînt mici, nevrogliile sînt hiperplazice.

Arterele sînt sediul unui intens proces arteriosclerotic.

Patogenia. Insuficienţa tiroidiană, cu sau fără mixedem, este datorită absenţei sau scăderii hormonului tiroidian secretat de tiroidă sau utilizării lui deficitare la nivelul ţesuturilor.

Endocrinia deficitară tiroidiană pote fi datorită unei (1) atireoze congenitale, (2) unui minus de parenchim secretant prin extirpare excesivă sau prin leziuni distructive, sau unui (3) deficit de tireotrop hipofizar (în mixedemul hipofizar) sau (4) leziunilor trofice şi (5) funcţionale hipotalamice (în forma hipotalamică).

Expresia acestei situaţii morbide este deficitul hormonilor tiroidieni la periferie, aşa cum o arată dozările de iod protidic şi perturbarea homeostazei tiroidiene. Ca urmare, se produc o serie de modificări structurale, biochimice şi funcţionale în glandele endocrine şi în diverse ţesuturi, datorită carenţei tiroxinice.

Scanned with OKEN Scanner

Mixedemul este caracterizat îndeosebi prin acumularea în spaţiile extracelulare de muco-proteine, electroliţi şi apă.

Între hipotiroidia oligosimptomatică sau frustă şi mixedem nu-i decît o diferenţă de intensitate. Diferenţa esenţială o constituie prezenţa sau absenţa infiltraţiei mucoide.

Locul ocupat de scăderea oxidaţiilor prin carenţă tiroxinică şi de infiltraţia mucoidă în apariţia simptomelor caracteristice ale mixedemului este demonstrat de leziunile şi deficitul funcţional al miocardului şi vaselor, al musculaturii striate şi netede şi îndeosebi al sistemului nervos central.

În mixedem se produce un cerc vicios morbid între carenţa hormonală şi dereglarea sau deficitul funcţional al sistemului nervos. Infiltraţia edematoasă a creierului şi tulburarea metabolismului cerebral modifică capacitatea de conducere şi coordonare a sistemului nervos, care se evidenţiază la periferie prin tulburările de comportament, de adaptare şi de funcţionare a întregului organism.

Tot aşa de complexă este patologia de corelaţie endocrină şi repercusiunile ei pentru prognostic şi terapeutică.

Insuficienţa gonadică în mixedem, disociaţia funcţională ovariană în hipertiroidie, insuficienţa corticosuprarenală sînt datorite, pe de o parte, scăderii reactivităţii locale la stimulinele hipofizare specifice, iar pe de altă parte, scăderii metabolismului local.

În mixedemul hipofizar insuficienţa tropilor este multiplă, aşa cum o arată apariţia la periferie a endocriniei deficitare gonadice şi corticosuprarenale.

Patogenia hipotiroidismului tisular, caracterizat prin slaba capacitate de utilizare sau reactivitate a hormonului tiroidian, este exprimată în special, după părerea noastră, în mixedemul oligosimptomatic, frust sau localizat. Mecanismul de apariţie a acestei forme patogenice necesită noi cercetări.

Tratament. Terapia curativo-profilactică decurge din cunoaşterea etiologiei şi patogeniei mixedemului, precum şi din individualizarea determinată de forma clinică, de momentul evolutiv clinic şi de complicaţiile viscerale.

Profilaxia mixedemului produs de tiroidite sau diencefalite se face prin măsurile antiepidemice şi prin asanarea focarelor inflamatoare, în special buco-faringiene.

O deosebită importanţă are, pentru profilaxia mixedemului congenital, diagnosticul la timp şi tratamentul corect al infecţiilor şi toxicozelor sarcinii.

Însuşirea unei bune tehnici chirurgicale şi o justă indicaţie operatoare constituie cea mai bună profilaxie a mixedemului postoperator.

Tratamentul curativ se bazează pe administrarea de glandă tiroidă sau de tiroxină. În toate formele mixedemului franc, tratamentul are caracter substitutiv, deci trebuie administrat în continuare sau în perioade lungi. Trebuie să ţinem seama şi de faptul că hormonii tiroidieni se acumulează, ceea ce contraindică o administrare continuă.

Tiroxina este mai activă parenteral, iar pulberea de tiroidă pe cale bucală. Efectele tiroidei sau tiroxinei apar după primele 2—3 zile şi tind să se amplifice dacă se continuă administrarea. Supradozarea face să apară fenomene de hipertiroidie, care dispar după încetarea tratamentului.

În orientarea tratamentului trebuie să ţinem seama de faptul că glanda tiroidă normală secretă zilnic aproximativ 0,35 mg de tiroxină, care ar echivala cu 1 cg de glandă uscată standardizată.

Tiroxina poate fi utilizată după caz, de la $^1/_2$ la 1—2 mg pe zi. Triiodotironina a fost recent introdusă în terapeutică. Ea are o acţiune de 5—10 ori mai intensă decît tiroxina asupra metabolismului bazal; timpul de latenţă este de asemenea de 5 ori mai redus, dar durata de acţiune este în schimb mai scurtă.

Preparatele se administrează în doze crescînde, pînă la obţinerea compensaţiei, şi apoi se scade progresiv doza pînă la doza de întreţinere.

Tratamentul tiroidian cere o strictă individualizare. Noi împărţim tratamentul unei hipotiroidii într-o perioadă de atac şi una de întreţinere. În perioada de atac se face o terapie continuă, supravegheată clinic şi prin examene de laborator, indiferent de durată, pînă la dispariţia fenomenelor de mixedem; în perioada de întreţinere se continuă administrarea discontinuă cîte 3—5 zile pe săptămînă, cu pauza respectivă şi în cantitatea redusă la $^1/_2$ — $^1/_4$ din doza de atac.

Pentru tratamentele obişnuite se dă 0,02—0,05—0,10 g de tiroidă uscată (se va observa dacă indicaţia de fabricaţie arată glandă uscată sau glandă proaspătă) o dată sau de două ori pe zi.

Ţinînd seama de marea toleranţă a copiilor pentru tiroidă, li se poate administra aceeaşi doză. Chiar şi la sugar s-au administrat 0,02—0,04 g tiroidă uscată pe zi.

De altfel, dacă respectăm indicaţia de a face tratamentul în prima perioadă sub control, la primele semne de supradozaj oprim administrarea de tiroidă şi după dispariţia simptomelor o reluăm, cu o doză redusă la jumătate.

Fenomenele de supradozaj sînt: insomnia, iritabilitatea, nervozitatea, tahicardia, oboseala, inapetenţa, creşterea rapidă, cu depăşirea normalului, a metabolismului bazal.

Rezultatele tratamentului tiroidian bine condus, cu excepţia mixedemului congenital netratat la timp, sînt spectaculoase, tulburările dispar relativ repede, bolnavul devine de nerecunoscut. După 1—2 luni de la întreruperea tratamentului încep să reapară vechile simptome (de aceea este necesar un tratament de întreţinere).

În mixedemul congenital trebuie administrate doze suficiente de tiroidă sau tiroxină, cu perseverenţă şi cît mai de timpuriu. Corectarea insuficienţelor morfogenetice şi în special a deficitului neuro-psihic este condiţionată de precocitatea tratamentului endocrin. Terapia sub vîrsta de 2 ani dă cel mai ridicat procent de recuperare.

S-a recomandat de către Şereşevski, ca în perioada de compensare a insuficienţei tiroidiene să se administreze şi vitamina A. Această indicaţie este justificată de apariţia fenomenelor de avitaminoză A la mixedematoşi, prin insuficienta sinteză hepatică din provitamina A.

În asemenea cazuri este necesar să creştem cantitatea de tiroidă administrată, datorită acţiunii antitiroidiene a vitaminei A.

La bolnavii cu miocardită sau angină pectorală trebuie să administrăm de la început doze foarte mici, în jurul a $^1/_2$—1 cg tiroidă uscată pentru a limita suprasolicitarea inimii cu apariţia de crize anginoase sau a infarctului.

Trebuie să reţinem ca un fapt de mare importanţă creşterea răspunsului la digitală şi la tonicardiace în general, după corectarea insuficienţei hormonale la mixedematoşi cu cardiopatii decompensate.

O endocrinie deficitară corticosuprarenală impune o mare prudenţă în aplicarea opo- sau hormonoterapiei tiroidiene. Doze prea mari sau o administrare excesiv de prelungită pot provoca decompensarea corticosuprarenalei, cu apariţia unei crize de insuficienţă suprarenală acută.

Este recomandabil, în cazurile de mixedem cu addisonism, să începem administrarea de tiroidă după corectarea insuficienţei corticosuprarenale.

Este evident că existenţa unei anemii impune tratarea ei (cu fier, acid folic, extract hepatic).

În tratamentul mixedemului nu trebuie să ne limităm numai la medicaţia endocrină. Se corectează regimul alimentar prin reducerea excesului de grăsimi şi de alimente sărate. Carnea va fi consumată moderat. Se recomandă evitarea toxicelor şi a vieţii sedentare.

Scanned with OKEN Scanner

Cultura fizică şi sportul sînt un minunat mijloc profilactic şi terapeutic în mixedem şi mai ales în hipotiroidia oligosimptomatică sau frustă. Am obţinut rezultate excelente indicînd gimnastica de cameră, înotul, schiul etc. la hipotiroidienii echilibraţi prin tratamentul endocrin făcut în prealabil.

Este cazul să îndreptăm hipotiroidienii spre profesiunile în aer liber şi să le contraindicăm pe cele sedentare.

Aplicînd tratamentul mixedemului după această schemă complexă, se pot obţine unele dintre cele mai strălucite rezultate ale terapeuticii endocrine.

GUŞA ENDEMICĂ
(guşa netoxică, distrofia endemică tireopată)

Guşa endemică desemnează, în sensul strict al cuvîntului, o creştere de volum a tiroidei, distribuită endemic în anumite zone geografice.

De fapt este vorba de un proces morbid care predomină ca intensitate şi apariţie cronologică în tiroidă, interesînd în acelaşi timp întregul organism.

Acest punct de vedere este adoptat de un număr de cercetători, care au considerat ansamblul morbidităţii în această boală (C. Wegelin; O. Nikolaev; D. Danielopolu; Şt. M. Milcu; B. Rodinianski etc.).

Vechea denumire de guşă endemică apare insuficientă şi necorespunzătoare pentru a desemna un proces distrofic, care se desfăşoară în întreg organismul, pe care îl cuprinde în grade diferite de intensitate funcţională şi lezională.

De aceea am propus înlocuirea termenului de guşă endemică cu acela de distrofie endemică tireopată, care corespunde mai exact caracterului patomorfic şi funcţional al acestei boli.

În această boală nu este vorba de un proces inflamator sau neoplazic, ci de o perturbare a troficităţii ţesuturilor, cu apariţia consecutivă de tulburări funcţionale şi leziunale înlănţuite evolutiv.

Caracterul endemic este dat de constatarea, făcută de-a lungul secolelor şi mileniilor, că boala apare îndeosebi la populaţiile care locuiesc în zonele submuntoase ale globului.

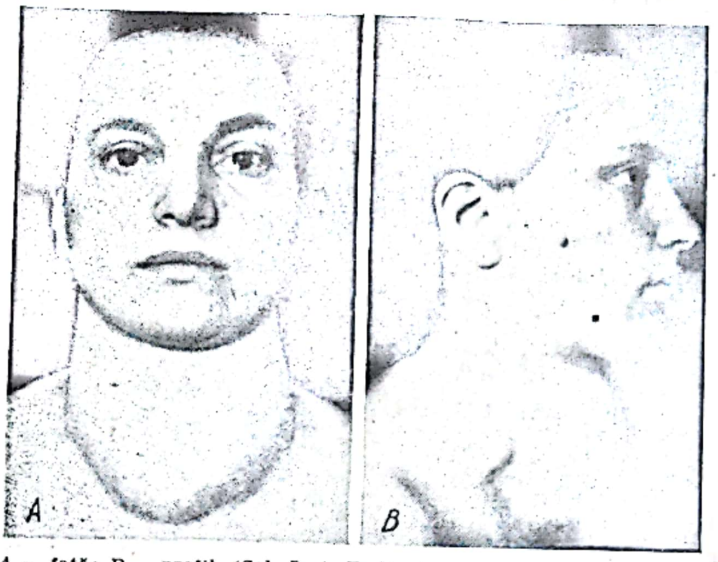
Cel de-al treilea termen din nomenclatură arată că deşi procesul cuprinde, în grade diferite, întregul organism, el are totuşi un maximum de intensitate în glanda tiroidă, fapt care contribuie la delimitarea nosografică a bolii.

Distrofia endemică tireopată este întîlnită şi în ţara noastră, în zonele submuntoase şi de dealuri. Ea nu lipseşte însă nici în celelalte regiuni, dacă există factorii guşogeni necesari.

Gravitatea acestei boli nu mai trebuie demonstrată, deşi formele ei clinice evoluează, în majoritatea cazurilor, fără simptome alarmante şi în genere fără ameninţarea vieţii bolnavului. Acest caracter este comun tuturor bolilor distrofice care evoluează cronic şi nu au un caracter acut sau subacut, decît în cazul cînd se complică cu alte afecţiuni sau cînd procesul patomorfic ia altă înfăţişare. Un exemplu de acest fel îl avem în procesul de hipertiroidizare sau de cancerizare a guşilor.

În regimul trecut această boală, care cuprindea milioane de oameni, n-a fost combătută, deşi existau soluţiile necesare. Încercările timide de profilaxie cu sare iodată, începute în 1940 sub îndemnul lui D. Danielopolu, în Prahova, au fost curînd părăsite. În anii regimului nostru de democraţie populară, Ministerul Sănătăţii şi Prevederilor Sociale a organizat o întreagă reţea de combatere a bolii (asupra acestui lucru vom reveni în capitolul „Profilaxie şi tratament").

Scanned with OKEN Scanner



A — față; *B* — profil. (Col. Inst. Endocr.)
Fig. 116 — Distrofia endemică tireopată oligosimptomatică. Guşă difuză voluminoasă, cu stază venoasă moderată.

Simptomatologie. Multă vreme s-a văzut în această distrofie mai ales procesul guşogen, dar numeroasele îmbolnăviri ale celorlalte organe, glande endocrine şi variatele tulburări de creştere care coexistă în regiunile endemice au atras atenţia asupra legăturii lor etiologice şi patogenice cu procesul distrofic. Unitatea morbidă, sub imaginea polimorfismului clinic, nu mai este discutată astăzi de nici un autor.

În ceea ce ne priveşte, considerăm că toate aspectele clinice ale distrofiei endemice tireopate pot fi grupate în 3 forme clinice sau 3 grade diferite:

a) *Forma oligosimptomatică* (fig. 116) *(distrofia de gradul I)*, sau guşa simplă, în vechea nomenclatură, normotiroidiană, după Danielopolu. Aici boala se reduce la hipertrofia tiroidei, fără să fie însoţită de tulburări subiective nervoase sau glandulare. În schimb, examenul amănunţit pune în evidenţă un număr variabil de simptome de ordin neurologic, endocrin sau visceral, de slabă intensitate şi care trec de obicei neobservate de bolnavi.

Această formă clinică poate fi precedată de un stadiu preguşogen insuficient cunoscut şi este cea mai răspîndită în zonele endemice, reprezentînd aproximativ 4/5 din totalul bolnavilor afectaţi de distrofie.

Guşa simplă este cea mai sensibilă la acţiunea curativă şi regresează prin tratamentul cu iod.

b) *Forma endocrinopatică (distrofia de gradul al II-lea)* este caracterizată prin apariţia de tulburări funcţionale şi leziuni în întregul organism, cu predominanţă în glandele endocrine şi mai ales în tiroidă.

Acestei categorii aparţin nosografic hipo- şi mai ales hipertiroidismul, primul mai frecvent la sate, cel de-al doilea la oraşe; se mai întîlnesc relativ frecvent spasmofilia, tulburările gonadice şi hipofizare.

Şi această formă este redusă prin tratament spre normal în majoritatea cazurilor.

c) *Forma neuropatică* (fig. 117) *(distrofia de gradul al III-lea)* prezintă cele mai grave leziuni şi tulburări în funcţia sistemului nervos central. În această categorie se pot încadra: cretinismul, surdo-mutismul, malformaţiile grave de creştere, care fac să apară nanismul, infantilismul etc.

În această formă aspectele banale ale endemiei sînt pe planul al doilea; în schimb domină tabloul clinic, leziunile

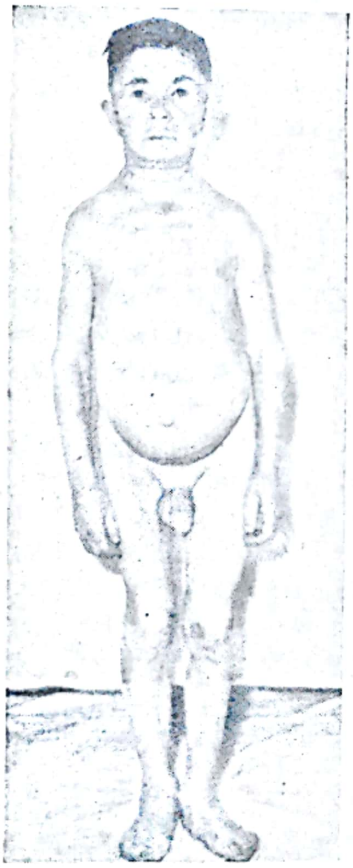


Fig. 117 — Distrofia endemică tireopată neuropatică. Cretinismul. (Col. Inst. Endocr.)

și tulburările sistemului nervos. Formele clinice ale distrofiei neuropatice sînt cele mai grave și, cu foarte rare excepții, sînt ireversibile.

Este necesar să atragem atenția că nu orice afecțiune evoluînd la un purtător de gușă este de natură distrofică. Pînă la noi cercetări în acest domeniu, noi am susținut că un proces morbid, care se poate încadra în forma endocrinopatică sau neuropatică, poate fi considerat ca atare numai dacă există un dezechilibru funcțional al tiroidei.

Acest criteriu clinic este susținut de poziția tiroidei ca stație obligatorie în desfășurarea procesului distrofic. Noi susținem că în orice formă clinică a distrofiei tireopate, în care este cuprins un organ, un aparat sau diverse părți ale sistemului endocrin, participarea tiroidei este obligatorie.

1) *Semnele locale.* O serie de semne și simptome sînt culese prin examenul regiunii tiroidiene. În toate formele distrofiei se pot găsi guși cu un număr de caractere comune și altele diferite.

Ca volum, gușile pot fi împărțite în: *a)* gușa mică, caracterizată printr-o creștere discretă a volumului tiroidei, care își menține forma normală; *b)* gușa mare, care trece deasupra cartilajului tiroidian, atingînd la limita inferioară baza gîtului; *c)* gușa voluminoasă, care atinge superior unghiul mandibulei și inferior baza gîtului; *d)* gușa gigantă, care atinge regiunea mastoidiană și marginea anterioară a trapezului.

La palpare ne putem da seama de următoarele caracteristici: 1) gușa este nedureroasă la presiune; 2) este aderentă la trahee; 3) consistența gușii (un prețios indicator asupra formei anatomopatologice) poate fi: *a) moale* (pufoasă), ceea ce denotă o gușă recentă, o acumulare de coloid în foliculii mici sau mari (chisturi); *b) fermă*, arătînd un început de proliferare conjunctivo-vasculară sau predominanța hiperplaziei parenchimatoase; *c) dură*, ceea ce denotă un proces gușogen vechi, cu grade diferite de proliferare conjunctivă și infiltrație calcară.

Gușile pot provoca, prin volumul și direcția lor de evoluție, numeroase compresiuni pe formațiunile anatomice vecine.

Au fost observate compresiuni pe venele jugulare, pe carotida internă și externă, cu apariția de tulburări circulatoare (fig. 118).

2) Compresiunea simpaticului cervical face să

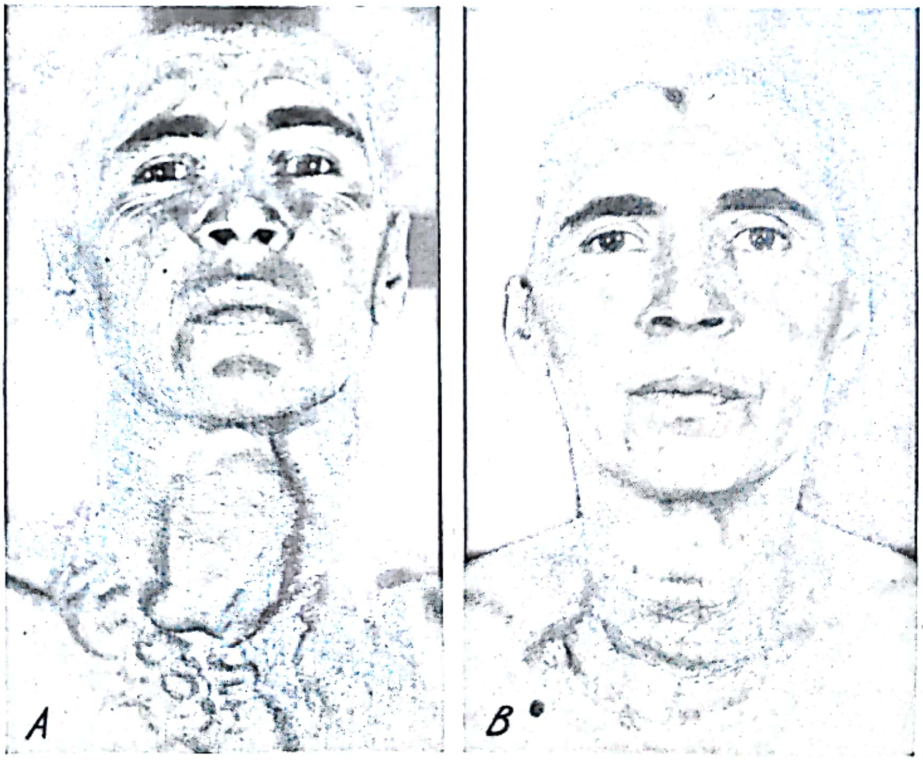


Fig. 118 — Gușă endotoracică. Se observă intensa circulație venoasă superficială, cu mari varicozități.
Înainte (A) și după operație (B). (Col. Inst. Endocr.)

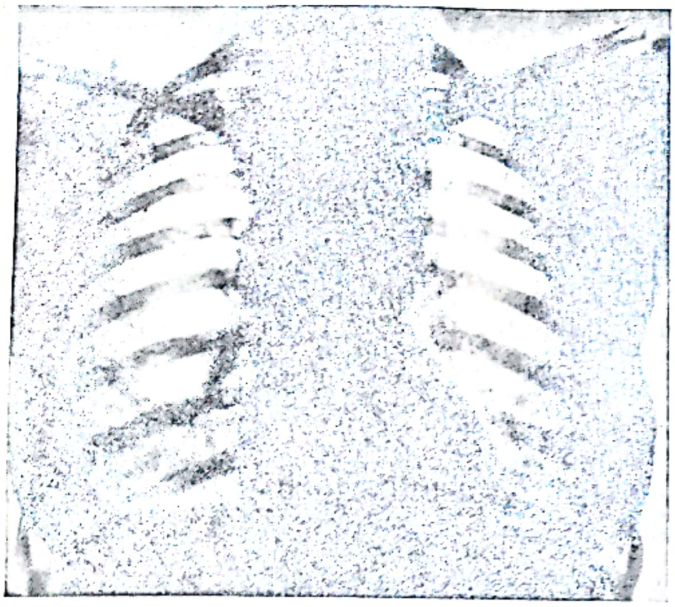


Fig. 119 — Guşă cervico-toracică retrosternală.

apară sindromul Claude Bernard-Horner; vocea bitonală şi alte tulburări în fonaţie apar prin compresiunea recurenţilor; unele tulburări cardiovasculare pot fi provocate de iritaţia mecanică a vagului.

Nervii spinali, frenici sau plexurile cervicale şi brahiale pot fi cuprinşi în aria de compresiune a guşilor. În unele cazuri se observă compresiunea traheei, cu apariţia dispneei, cianozei, emfizemului etc.

Forma oligosimptomatică (guşa simplă, distrofia de gradul I) cuprinde formele endemice cele mai simple, cu o simptomatologie aproape exclusiv locală.

Se pot diferenţia guşile după vizibilitate, sediu, formă şi volum.

La inspecţia regiunii tiroidiene se poate observa o tumefacţie aparentă (care poate lipsi în formele joase, retrosternale), localizată în general în regiunea cervicală anterioară, fixată de trahee prin solide tracturi fibroase, care o fac să fie mobilă cu aceasta.

Într-un număr de cazuri se pot întîlni guşi aberante, care se pot dezvolta în tiroidele accesorii (sublinguale, supraclaviculare sau intratoracice) (fig. 119). Forma guşii este variabilă, după natura procesului anatomopatologic; ea poate fi: *difuză*, cuprinzînd totalitatea glandei (guşa difuză globală), sau poate interesa mai intens un lob (guşa difuză lobară); procesul anatomopatologic poate fi circumscris în *noduli* sau *chisturi*, şi deci vom trebui să distingem forme de guşă uninodulare sau unichistice, sau polinodulare şi polichistice. O a treia varietate este guşa *mixtă*, în care găsim atît un proces difuz, cît şi unul nodular.

În forma oligosimptomatică se întîlnesc tulburări funcţionale sau trofice foarte atenuate, afecţiunea fiind de ordin mai mult local şi neinteresînd restul aparatului endocrin, viscerele sau alte aparate şi sisteme.

Faptul că normotiroidismul din guşa oligosimptomatică este numai aparent a fost demonstrat de cercetările recente făcute cu iod radioactiv. Cu ajutorul radioiodului I^{131} s-a constatat că în aceste cazuri există o rapidă şi intensă radiocaptare, atingînd proporţia de 60—70%, ca în hipertiroidism, cu un ritm de conversiune foarte prelungit. Totodată s-a constatat că răspunsul la tireotrop este prezent în grade diferite, dar totdeauna sub nivelul unei glande normale.

Forma endocrinopatică (distrofia de gradul al II-lea) cuprinde cazurile cu atrofia sau hipertrofia tiroidei în grade diverse, însoţită de un complex de tulburări de plus sau minus funcţional ale diverselor glande endocrine, inclusiv tiroida.

Vom distinge simptome locale ale tiroidei (hipertrofia şi caracterele ei, aceleaşi cu cele descrise la semnele locale ale guşilor) şi simptomele cauzate de tulburările celorlalte glande endocrine, constituind sindrome bine definite.

Distrofia endemică endocrinopatică, spre deosebire de distrofia oligosimptomatică, este totdeauna şi obligatoriu însoţită de tulburări funcţionale ale tiroidei sau ale diverselor glande cu secreţie internă. În bună parte, patologia endocrină endemică este corelativă.

Scanned with OKEN Scanner

Insuficienţa tiroidiană endemică se găseşte cu mare frecvenţă la bolnavii cu distrofie endocrinopatică, mai ales la sate. Ea poate îmbrăca 2 forme, diferite numai ca intensitate: forma gravă, mixedemul, caracterizat printr-o insuficienţă masivă a tiroidei şi hipotiroidia benignă.

Hiperfuncţia tiroidiană endemică o găsim mult mai rar la sate şi mai frecvent la oraşe. În genere există mult mai multă hipotiroidie într-o regiune endemică decît hipertiroidie.

Hiperfuncţia tiroidiană poate avea 2 forme clinice, diferite între ele numai prin gradul de intensitate: forma exoftalmică toxică, cunoscută mai ales sub numele de boala Basedow, şi hipertiroidismul benign, caracterizat printr-o intensitate redusă şi cu o inegală distribuţie regională a simptomelor de hipertiroidism.

a/ *Tetania paratiroidiană* este cel mai frecvent sindrom endocrin asociat tireopatiei endemice.

În unele regiuni spasmofilia este în legătură cu un deficit de calciu şi de vitamină D_2, alături de cel de iod.

Sindromele ovariene şi testiculare sînt în schimb foarte bine reprezentate în zonele endemice, fenomen explicat prin rolul hormonilor tiroidieni în fiziologia acestor organe. Numeric predomină sindromele de insuficienţă prepubertară, pubertară şi ale vîrstei mature. Frecvenţa criptorhidiei, hipoorhidiei, a pubertăţii întîrziate, a infantilismului este impresionantă.

Sindromele hipofizare pot fi întîlnite, cu toată complexitatea, în zonele endemice. Hipofiza este, după tiroidă, glanda cea mai afectată de factorii guşogeni. Aşa se explică frecvenţa tulburărilor de creştere şi dezvoltare în zonele endemiei: infantilismul hipofizar, nanismul, acromicria, gigantismul, acromegalia, distrofia adipozo-genitală şi obezitatea hipertensivă decalcificantă (boala Cushing).

Alterarea ţesuturilor şi funcţiilor hipofizare nu este exprimată numai în sindromele definite mai sus, ci mai ales în sindrome fruste sau oligosimptomatice. Cele mai frecvente sînt distrofiile de creştere.

Distrofiile de creştere. a) N a n i s m u l t i r o i d i a n, caracterizat la copii printr-o înălţime sub aceea a copiilor de aceeaşi vîrstă, la adulţi neatingînd 150 cm. Dezvoltarea staturală a copiilor din regiunile endemice este încetinită. La copiii care au venit într-o asemenea regiune în prima copilărie sau ceva mai tîrziu, creşterea se poate tulbura prin dezvoltarea procesului distrofic. Aspectul lor este acela al hipotiroidienilor, cu tot ansamblul de tulburări metabolice şi morfologice de tip mixedematos mai atenuat.

b) I n f a n t i l i s m u l e n d e m i c este caracterizat printr-o insuficienţă în dezvoltarea caracterelor sexuale primare şi secundare (criptorhidie, pubertate întîrziată, insuficienţă ovariană etc.), o talie mijlocie, cu facies hipotiroidian şi întîrziere în maturaţia formelor şi funcţiilor.

F o r m a n e u r o p a t i c ă este caracterizată prin apariţia de leziuni în diferite sisteme şi aparate, în grade diferite, cu un maxim de gravitate şi extindere în sistemul nervos central.

Patologia regiunilor endemice este încărcată cu cretinism, surdo-mutism, bîlbîială, debilitate mintală, leziuni ale aparatului locomotor, ale sistemului conjunctiv etc.

1. *Cretinismul endemic* este o formă gravă de degenerescenţă fizică şi intelectuală. Cretinii pot avea tiroida atrofică sau hipertrofică (cretini cu şi fără guşă).

Talia este redusă, copiii sau adulţii sînt totdeauna sub nivelul înălţimii copiilor sau adulţilor sănătoşi de aceeaşi vîrstă. Capul este disproporţionat, nasul turtit, gura largă, dinţii neregulaţi şi cariaţi; faţa prezintă semne de îmbătrînire precoce; caracterele sexuale sînt oprite uneori în dezvoltare; cartilajele de conjugare nu sînt osificate, metabolismul bazal este scăzut.

Din punct de vedere clinic se pot diferenţia 3 grade:

a) c r e t i n c o m p l e t: idiot, imbecil, incapabil de educaţie sau de muncă;

b) c r e t i n o i d, prezentînd un stadiu mai scăzut de idioţie, educaţia elementară putînd fi făcută în parte; capabil de o îndeletnicire simplă;

c) s e m i c r e t i n: un stadiu intermediar.

Anat. Patol. În sistemul nervos se găsesc leziuni numeroase. Se observă adesea aderenţa durei mater la craniu, îngroşarea meningelor, tulburări în dezvoltarea bulbului, cerebelului şi encefalului, leziuni ale diferiţilor analizori, în special al auzului şi tulburări ale vorbirii etc. S-a observat, de asemenea, că circumvoluţiile cerebrale sînt în număr mai mic sau asimetrice.

Glandele endocrine prezintă numeroase leziuni. În tiroidă se constată atrofia ţesutului glandular; în hipofiză are loc o hipertrofie a ţesutului conjunctiv; glandele sexuale prezintă întîrzieri în dezvoltare, criptorhidia este frecventă la copii, întîrzierea pubertăţii se observă foarte des, instinctul sexual este absent sau diminuat; corticala suprarenală este hipotrofică, bolnavii sînt în genere hipotensivi şi nu rezistă la efort. În paratiroide apar zone de scleroză; cretinii au numeroase carii dentare.

De regulă, cretinii sînt descendenţi din părinţi purtători de guşă.

2. *Idioţia mixedematoasă* este gradul cel mai înaintat al tulburărilor neuro-psihice care pot fi produse de procesul distrofic. Bolnavii au aspectul unui om îmbătrînit înainte de vreme, cu numeroase semne de mixedem infantil sau adult. Instinctul sexual este dispărut. Uneori bolnavii prezintă incontinenţă urinară şi de materii fecale.

Cu multă perseverenţă ei pot fi uneori învăţaţi lucruri foarte simple, dar le uită repede. Sînt oarecum ataşaţi de cei care-i îngrijesc.

3. *Surdo-mutismul* poate fi congenital sau dobîndit, total sau parţial. Este o infirmitate datorită leziunilor analizorilor auditivi.

4. *Bîlbîiala* este răspîndită în regiunile endemice, începînd cu greutatea de a da cuvintelor o înlănţuire normală şi pînă la imposibilitatea de a lega şi a face înţeleasă o frază.

5. *Distrofiile osteo-musculare* sînt foarte frecvente şi strîns legate de distrofia endemică. Sistemul osos prezintă întîrzieri în osificarea cartilajelor de conjugare sau în osteogeneza normală, cu apariţia de malformaţii ca: *coxa vara*, *coxa plana* etc.

Etiologia guşii endemice este dintre cele mai obscure.

Teoriile importante privitoare la etiologia guşii endemice sînt următoarele:

1. *T e o r i a h i d r o - t e l u r i c ă* incriminează particularităţile solului sau ale apei. Compoziţia minerală a apei este determinată de aceea a straturilor pe care le străbate, aşa încît în bună măsură ea oglindeşte structura solului.

Fără a se nega un număr de fapte de observaţie, care au arătat experimental şi în colectivităţi umane apariţia guşii după consumarea unei anumite ape sau dispariţia ei după schimbarea apei de băut, nu se poate conchide la o legătură etiologică unică între apă şi apariţia distrofiei endemice tireopate. Ipoteza hidrică va putea fi acceptată în momentul în care se va putea demonstra ce anume factor din apă, în plus sau în minus, produce guşa.

2. *T e o r i a t o x i i n f e c ţ i o a s ă* este tot atît de ipotetică. S-a susţinut că producerea guşii este datorită unui agent infecţios sau produselor de metabolism microbian din flora intestinală sau din apa de băut.

3. *T e o r i a c a r e n ţ e i g e n e r a l e î n i o d a r e g i u n i l o r e n d e m i c e.* Este vorba de o carenţă a iodului în sol, aer şi apă, deci şi în tot ce se dezvoltă din sol. Lipsa iodului din sol, aer sau apă a fost considerată de mulţi cercetători ca o cauză a distrofiei endemice.

Numeroase fapte de observaţie pot fi aduse în sprijinul teoriei iodice. Frecvenţa guşii este direct proporţională cu sărăcia apei în iod. Unii autori au arătat că în regiu-

nile neendemice alimentele conţin 50—100% mai mult iod decît în cele endemice. Interesant în acest sens este că Japonia nu are endemie de gușă; or, în această ţară locuitorii ingerează zilnic cu alimentele 400—500γ de iod, pe cînd în regiunile continentale cu gușă ingestia este sub 50γ.

Faptul că pe litoralul maritim s-au găsit cazuri de gușă, nu infirmă relaţia dintre iod și apariţia gușii, pentru că pot interveni factori care împiedică pătrunderea iodului în tiroidă sau intrarea lui în biosinteza hormonilor tiroidieni.

Cercetările lui Miloslavski, Los, Slavin, Vinogradova au arătat că districtele sovietice cu gușă coincid cu zonele de carenţă iodică în natură.

Cercetările noastre au arătat, de asemenea, că în regiunile endemice cantitatea de iod din apă este scăzută, iar acolo unde iodul nu-i scăzut, apa are o mare duritate (Milcu, Sapoșnic și colaboratorii).

*

Cum trebuie văzută etiologia distrofiei endemice tireopate. În apariţia distrofiei endemice tireopate trebuie să considerăm factorii determinanţi, adjuvanţi și predispozanţi.

Factorii determinanţi sînt carenţa de iod și agenţii guşogeni.

Carenţa în iod poate fi de origine *exogenă*, datorită lipsei iodului în sol, apă și alimente de origine vegetală, sau animală, sau *endogenă*, prin frînarea absorbţiei intestinale a iodului, a pătrunderii sale în glandă, a utilizării în biosinteza hormonilor tiroidieni sau în folosirea lui tisulară.

În carenţa de absorbţie poate interveni flora intestinală, care fixează iodul și produce un deficit secundar, sau raportul ionic al apelor ingerate. O mare abundenţă în săruri de calciu și magneziu în ape intervine ca un factor defavorabil în absorbţia sau utilizarea iodului.

Raportul $\frac{Na + K}{Ca}$ ar interveni, alături de carenţa iodică, ca un factor determinant al formulei anatomopatologice a gușii. Predominanţa calciului este capabilă să provoace hiperplazia epiteliului tiroidian cu mult coloid palid, iar predominanţa potasiului conduce la gușa microfoliculară.

Aceste constatări sînt de mare folos pentru înţelegerea diversităţii regionale a gușii endemice, precum și a diverselor forme anatomopatologice.

Carenţa iodică în mediul geografic sau de cauză endogenă, precum și dezechilibrul ionic al apei sînt urmate de hiperplazia tiroidei și de apariţia gușii. Evoluţia anatomopatologică a acesteia este determinată de particularităţile histo-funcţionale ale tiroidei, legate de complexul cortico-diencefalo-hipofizar.

Tiroida are un ciclu histo-funcţional bine determinat, în care acţiunea factorilor patogeni poate produce leziuni și aspecte trecătoare sau ireversibile, cu modificarea sau anularea capacităţii secretoare pe întinderi variabile. Guşa trebuie considerată numai ca un element de compoziţie a distrofiei endemice tireopate, ca rezultantă a leziunilor tiroidiene, a precocităţii lor și a potenţării sau reducerii lor în generaţii succesive.

Factorii guşogeni intervin în apariţia gușii, agravînd carenţa exogenă a iodului sau provocînd o blocare a utilizării iodului, care se găsește în natură și în organism în cantităţi suficiente. Aceștia sînt agenţii guşogeni frenatori ai iodocaptării.

O altă serie de substanţe intervin ca blocanţi ai trecerii iodului anorganic în sinteza hormonilor iodaţi. Aceștia sînt frenatori ai biosintezei tiroxinice.

Din prima categorie fac parte substanţele din grupul tiocianaţilor, iar din a doua, tiocarbamidele. Ambele substanţe se găsesc în unele plante comestibile, cum ar fi varza și alte brasicacee.

Recent a fost izolată substanţa cea mai intens guşogenă din grupa tiocarbamidelor: este vorba de viniltiooxazolidonă. Substanţa a fost găsită în varză, rapiţă etc.

Administrarea de iod nu previne acţiunea guşogenă a substanţelor frenatoare ale captării iodului (tiocianaţi) sau ale sintezei tiroxinei (tiocarbamide).

Pe lîngă aceste substanţe trebuie să citäm tioureea şi derivaţii ei (metil şi propil) şi aminobenzenii, ca: sulfonamidele, paraaminosalicilul etc. Sînt cunoscute pînă astăzi 61 de substanţe guşogene.

În combaterea guşii produse de aceste substanţe este necesară administrarea de tiroidă şi eliminarea lor din ingestie.

Factorii adjuvanţi sînt foarte numeroşi. Aceştia intervin într-o largă măsură în diversitatea fenomenelor clinice. Acei care ţin de condiţiile economico-sociale sînt cei mai însemnaţi, şi anume: igiena defectuoasă, alimentaţia carenţată în protide, surmenajul, intoxicaţiile diverse. Aceşti factori trebuie consideraţi îndeaproape, pentru caracterul lor reductibil şi pentru importanţa lor în profilaxie şi tratament.

Factorii biologici predispozanţi au şi ei o însemnătate considerabilă. Ei dau o nouă serie de elemente, care determină formele clinice ale distrofiei.

Distrofia este mult mai frecventă la femei. În genere, raportul mediu între frecvenţa la bărbaţi şi la femei este de 1/2—1/3.

Raportul între frecvenţa guşii la bărbaţi şi femei poate servi ca un indicator de gravitate al endemiei. Un raport de 1/1—1/3 caracterizează o endemie gravă, 1/3—1/5 una mijlocie, iar 1/5—1/8 o endemie slabă (O. Nikolaev). Raportul de 1/10—1/12 indică o guşă sporadică. În aceste raporturi prima cifră indică frecvenţa la bărbaţi, a doua, la femei.

Vîrsta constituie un alt factor predispozant. Frecvenţa guşii creşte continuu, de la 5 ani spre pubertate, şi scade după vîrsta de 20 de ani, după cum a arătat Danielopolu.

Într-o colectivitate, cercetarea distribuţiei guşii în populaţia şcolară ne îngăduie să facem o apreciere aproximativă a frecvenţei endemiei în restul populaţiei.

Sarcinile repetate şi alăptarea accelerează dezvoltarea guşilor.

Patogenia. Agenţii guşogeni exo- sau endogeni scad capacitatea secretoare a tiroidei şi fac să apară o insuficienţă hormonală periferică. La rîndul ei, carenţa tisulară creşte cantitatea de tireotrop, care determină apariţia în tiroidă a unui proces hipertrofic-hiperplazic. În acest fel se naşte guşa parenchimatoasă, primul stadiu al procesului guşogen.

Această formă anatomopatologică corespunde hipoiodismului exogen şi hipoiodismului prin frustrare, datorită blocării intrării iodului în tiroidă, deşi este suficient în mediul extern şi plasmă (guşă prin tiocianaţi). Situaţia este asemănătoare pentru guşă prin inhibiţia biosintezei hormonilor iodaţi, aşa cum se realizează în guşa de tip tioureic sau prin tiocarbamide.

O guşă parenchimatoasă de carenţă poate fi datorită unei suprasolicitări excesive de iod în organism, insuficient asigurată printr-un aport exogen. Fenomenul se produce la pubertate, în sarcină, infecţii, avitaminoze, eforturi musculare prelungite.

Trecerea la stadiile următoare evolutive nu este suficient clarificată. O contribuţie la cunoaşterea acestui proces complicat a fost adusă de Marine, prin cunoscuta sa schemă, în care se arată trecerea succesivă la guşa microfoliculară coloidă, macrofoliculară coloidă, cu epuizare, repaus sau reactivare. Cu toate acestea rămîne inexplicabilă trecerea spre fibroză, calcificare etc., care exprimă de fapt o autonomie evolutivă şi prezenţa unor autoanticorpi tiroidieni în extensia şi agravarea leziunilor.

Cercetările noastre experimentale ne-au arătat — cu ajutorul iodului radioactiv — că lipsa iodului se repercutează nu numai asupra structurii tiroidei, dar şi asupra metabolismului şi troficităţii acestui organ. Carenţa iodică produce, ca prim act, o carenţă a biosintezei hormonilor tiroidieni, urmată de hipertrofia-hiperplazia glandei şi, în final, de modificarea metabolismului şi a troficităţii celulei secretoare tiroidiene. Capacitatea ei reactivă se modifică la toţi factorii tireotropi.

Este probabil, aşa cum arată unele cercetări recente de imunopatologie, că din acest moment intervine un proces evolutiv de autoimunizare, cu apariţia de leziuni în tiroidă, de alt ordin decît cele prin iodocarenţă.

Scanned with OKEN Scanner

Patogenia formei endocrinopatice este explicabilă prin patologia de corelaţie a tiroidei. Caracterul unitar al sistemului endocrin explică de ce tireopatia endocrină este asociată sau legată patogenic de procesul distrofic. Trecerea de la guşa simplă la hipotiroidism sau hipertiroidism este posibilă datorită în primul caz epuizării funcţionale şi apariţiei leziunilor degenerative ireversibile, iar în al doilea caz, prin asigurarea unui nivel iodic excesiv unui parenchim dereglat, în care mecanismul de secreţie nu mai funcţionează adaptativ.

În cretinism se pun probleme deosebit de dificile, întrucît cercetările moderne au arătat că aceşti bolnavi au un regim iodic normal sau hiperfuncţional. În aceste cazuri se produc leziuni îndeosebi în sistemul nervos central.

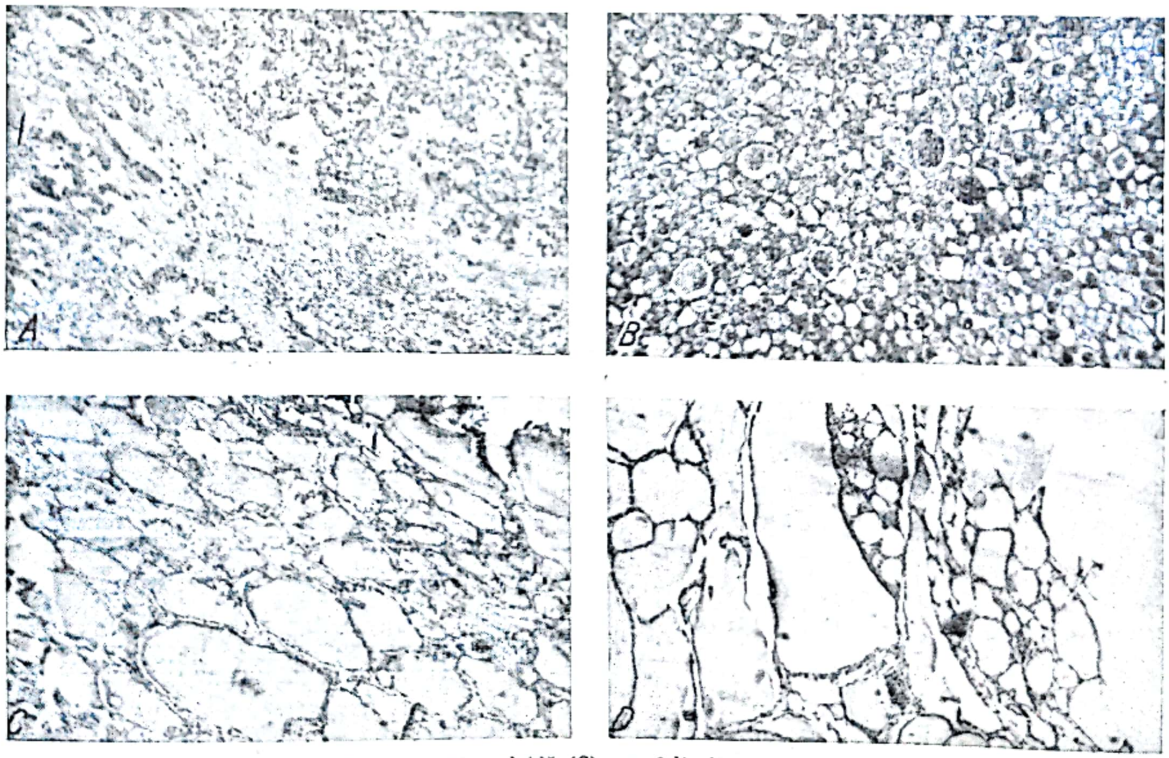
Cretinismul, ca şi restul formelor neuropatice ale endemiei, este de fapt o formă embrio-fetală. Factorii guşogeni produc leziuni în această perioadă în tiroidă şi în sistemul nervos central. Rezolvarea şi dispariţia cretinismului, şi a celorlalte forme neuropatice prin profilaxia cu iod, demonstrează apartenenţa lor la endemie.

Considerînd în ansamblu patogenia distrofiei endemice tireopate, constatăm că mecanismul de apariţie a guşii simple oligosimptomatice este mai bine cunoscut, şi mai puţin stadiile sale evolutive.

Reiese clar că pentru apariţia guşii — prima etapă a procesului distrofic — este necesară perturbarea biosintezei hormonilor tiroidieni sau insuficienţa lor periferică, datorită unui hipoiodism regional, local tiroidian, blocării sintezei sau unei suprasolicitări tisulare, cu o hipofiză capabilă să răspundă printr-un exces de hormon tireotrop.

Morfopatologie. Cele 2 componente de structură ale tiroidei normale, foliculul şi ţesutul interfolicular, suferă modificări variate.

Hiperplazia celulară, care pleacă din epiteliul folicular, dă naştere guşilor parenchimatoase, iar hiperplazia foliculară coloidă conduce la guşa coloidă. Felul cum se grupează în interiorul glandei această hiperplazie — parenchimatoasă sau coloidă — duce la forma difuză sau nodulară. Evident că pot exista şi guşi cu caracter mixt, atît ca varietate de componenţă, cît şi ca distribuţie lezională. Utilizînd cei 2 termeni — topografie şi varietate lezională — putem să clasificăm mulţumitor guşile (fig. 120).



Sclero-microfoliculară (*A*); microfoliculară (*B*); coloidă (*C*); cu foliculi mijlocii şi cu macrofoliculi plini cu coloid (*D*). (Col. Inst. Endocr.)

Fig. 120 — Cîteva forme de guşă.

Fig. 121 — Guşă endemică calcificată. Aspect radiologic. (Col. Inst. Endocr.)

Guşa difuză cuprinde tiroida în totalitate. Ea poate fi parenchimatoasă, ca la nou-născut sau în epoca pubertară, sau de tip basedowian. Guşile difuze parenchimatoase sînt caracterizate printr-un volum moderat, care nu depăşeşte dublul sau triplul glandei normale, printr-o cantitate redusă de coloid şi prin proliferarea intensă a celulelor foliculare sau interfoliculare.

Guşa coloidă este caracterizată printr-o abundenţă a foliculilor plini cu coloid. În aceste cazuri se găsesc foliculi de dimensiuni variate, plini cu coloid mai mult sau mai puţin dens. Celulele foliculare sînt turtite, luînd aspectul endoteliform.

Guşa coloidă difuză este de cele mai multe ori fără semne de plus sau minus funcţional. O găsim foarte bine reprezentată în distrofia oligosimptomatică.

Guşile nodulare pot fi datorite unor proliferări parenchimatoase sau foliculare-coloide. În forma parenchimatoasă cordoanele celulare se grupează în adenoame de volum variabil. Aspectul citologic al acestor adenoame este diferit: se pot întîlni celule turtite sau cilindrice, cu formare de papile sau vezicule şi cu aspect compact.

Guşa coloidă nodulară duce, în decursul evoluţiei, la chisturi foliculare.

Forma difuză şi forma nodulară a hiperplaziei strumoase pot coincide. În genere, formele nodulare sînt mai tardive, cele difuze mai recente. Aşa se explică de ce guşa nodulară este mai frecventă la adulţi, iar cea difuză mai frecventă la copii.

Atît în guşa nodulară cît şi în cea difuză se găsesc, pe lîngă leziunile fundamentale citate, şi altele secundare. Leziunile fibroase pot apărea în ambele forme. Calcificarea (fig. 121), transformarea chistică, focarele hemoragice pot apărea în special în formele nodulare. Leziunile vasculare, transformarea gelatinoasă hialină sau mixoidă, degenerescenţa amiloidă pot fi găsite în guşile difuze.

Uneori, guşa se poate canceriza (fig. 122).

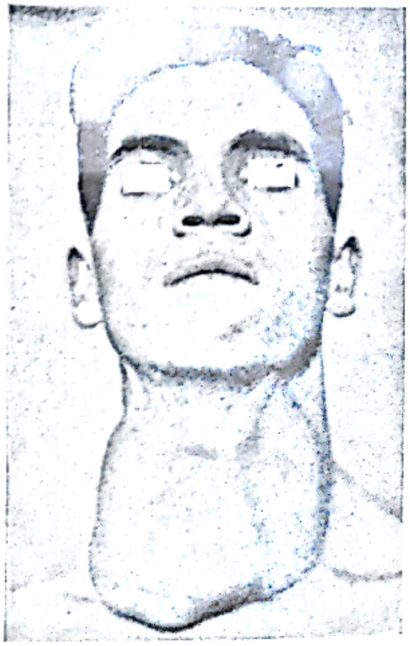


Fig. 122 — Distrofie endemică tireopată cu cancerizarea guşii. (Col. Inst. Endocr.)

Tratamentul. Combaterea poate fi condusă pe 2 căi: profilactică şi curativă. Acestea fac un tot, care însumează acţiunea de combatere profilactico-curativă. Aplicaţii curative într-un sector al endemiei devin profilactice într-altul. Astfel, prin tratamentul distrofiei oligosimptomatice se face, în acelaşi timp, profilaxia distrofiei neuropatice, a formelor grave şi distrofice la copii, reprezentate prin surdo-mutism, idioţie etc.

I. *Profilaxia*. Profilaxia se bazează în primul rînd pe administrarea de iod.

În secolul nostru, în cele mai multe ţări cu guşă endemică s-a început administrarea iodului. Rezultatele au fost atît de bune, încît azi este unanim recunoscut că iodul este cel mai bun mijloc la îndemînă pentru profi-

laxia distrofiei endemice tireopate. Iodemia normală este de 8-12 γ %, iar cantitatea de iod care trebuie ingerată zilnic pentru a asigura această iodemie trebuie să fie în jurul a 100—200γ.

Scăderea iodului alimentar la om sub 50γ în 24 de ore este urmată de hipertrofia tiroidei și începutul procesului distrofic tiroidian. Cantitatea necesară de iod în 24 de ore nu este egală pentru toți indivizii și nici pentru același individ, în condiții de viață diferite. În medie, în regiunile endemice, alimentele vehiculează o cantitate de iod sub 50γ în 24 de ore; adăugarea sub diverse forme a 100—150γ de iod poate acoperi nevoile în iod în orice împrejurare fiziologică sau patologică a unui individ.

Avînd în vedere că iodul se elimină rapid prin urină, este necesar un aport repetat de iod în perioade apropiate. Se impune astfel utilizarea unei forme de vehiculare care să permită un aport continuu de iod. Cea mai potrivită formă este sarea iodată.

Cantitatea de iodură de potasiu care este adăugată sării de bucătărie trebuie să aducă în organism între 100 și 200γ iod în 24 de ore. Calculînd după acest criteriu, trebuie să adăugăm unui kilogram de sare 20 mg de iodură de potasiu. Cu această cantitate un consum de sare de 5 g/zi aduce în organism 100γ de iod.

Profilaxia cu tablete iodate este un alt mijloc de valoare în combaterea distrofiei endemice tireopate. Ea poate fi aplicată ca măsură de siguranță la adulții și copiii care consumă sare iodată, sau ca singur mijloc de profilaxie la gravidele și copiii din regiunile în care nu s-a introdus sarea iodată. O tabletă conține 1 mg de iodură de potasiu. Tabletele iodate sînt potrivite pentru administrarea discontinuă, din cauza concentrației mari în iodură.

Cu scop profilactic se administrează, după schema următoare: copiilor pînă la 7 ani cîte 1/2 de tabletă pe săptămînă; celor mai mari de 7 ani și adulților, o tabletă pe săptămînă. Gravidele și femeile care alăptează primesc 2 tablete pe săptămînă, după schema lui Nikolaev.

Administrarea tabletelor cu iod ne îngăduie să exercităm o profilaxie foarte eficace, chiar acolo unde n-a fost introdusă încă sarea iodată.

Administrarea iodului, sub formă de picături, prin unitățile sanitare, sau adăugarea lui în apa de băut pot fi numai citate. Ele nu pot fi aplicate decît parțial. Este imposibil să obținem prin acest procedeu un control continuu. Totuși, dăm următoarele indicații tehnice, aplicabile în lipsa tabletelor iodate.

Se administrează 10 picături din soluția de 2 g de iodură de potasiu la 1 000 ml apă. Cele 10 picături vehiculează 1 mg de iodură. Administrarea picăturilor direct în gură are avantajul de a nu expune copiii la contagiuni prin utilizarea linguriței.

Iodul este singurul mijloc de profilaxie care s-a dovedit capabil să reducă pînă la dispariție distrofia endemică tireopată, într-o regiune geografică.

Ar fi o greșeală să credem că profilaxia distrofiei endemice tireopate se face exclusiv pe cale medicamentoasă. Iodul este, desigur, elementul esențial de combatere. Dar sînt numeroși factori adjuvanți, condiționali, care reduc eficacitatea sării iodate sau o amplifică.

S-a observat de mai multă vreme, că în regiunile în care condițiile generale de viață s-au îmbunătățit, endemia scade ca întindere și gravitate. Industrializarea regiunilor submuntoase pare a interveni în acest sens.

O mai bună igienă generală și individuală, o alimentație mai bogată în proteine, folosirea unei ape potabile, creșterea cantității de iod pe care populația a avut-o la îndemînă, iată factorii care au intervenit în regresiunea distrofiei endemice tireopatice de la noi, datorită, atît asistenței medicale calificate (întreaga campanie împotriva distrofiei endemice tireopate a fost condusă în mod nemijlocit de Institutul de endocrinologie), cît și ridicării continue a nivelului material și cultural al populației din regiunile submuntoase, regiuni care au suferit și un intens proces de industrializare.

Scanned with OKEN Scanner

Profilaxia distrofiei endemice este în aceeaşi măsură profilaxia mixedemului, a tireotoxicozei endemice, a cancerului tiroidian, a tumorilor benigne, a nenumăratelor distrofii conjunctivo-musculare (hernii, luxaţii, malformaţii etc.) şi a patologiei generale a regiunilor endemice.

II. *Tratamentul curativ.* Aplicarea mijloacelor curative este necesară, mai ales în primii 10 ani de aplicare a mijloacelor profilactice. După acest interval, însemnătatea acţiunii curative îşi pierde progresiv din importanţă.

Profilaxia, considerată ca un complex de măsuri de combatere, se interferează în permanenţă cu factorii locali, care o pot modifica într-un chip neprevăzut.

Trebuie să amintim că acţiunea curativă se răsfrînge şi în profilaxie. De fapt, cele 2 aspecte trebuie considerate ca un tot, care se influenţează continuu.

Combaterea cu mijloace curative se aplică în 2 mari cîmpuri de acţiune: medical şi chirurgical.

Tratamentul medical al distrofiei endemice tireopate trebuie orientat după categoriile clinice. El va fi diferit, după intensitatea distrofiei.

În distrofia oligosimptomatică vom utiliza tratamentul cu iod, în soluţie sau tablete. Ne servim de aceeaşi concentraţie ca aceea din schema profilactică, dar cu o administrare mai prelungită. Sînt aplicabile următoarele formule: iodură de potasiu 0,20 g/100 ml apă, 10 picături pe zi; sau 0,01 g/300 ml apă, 2 linguri pe zi; sau cîte o tabletă care conţine cantitatea de iodură de potasiu de 0,001 g în perioade de 4—5 zile tratament şi 2—3 zile pauză.

Cu acest tratament se poate obţine dispariţia guşilor simple, recente, moi, de volum mic sau mijlociu, ca şi reducerea celor vechi.

Rezultate excelente se pot obţine în tratamentul guşii simple, cu sau fără semne distincte de hipotiroidie, prin administrare de tiroidă, în jurul a 1/2—1 cg/zi, cu pauză de 2 zile pe săptămînă.

Tratamentul tiroidian produce regresarea şi în guşile coloide mai vechi, care nu mai răspund la iodoterapie.

Putem utiliza de asemenea tiroxina, cîte 1 mg/zi.

Rezultatele tiroidoterapiei nu pot fi apreciate decît după cel puţin 3 luni. Ca şi la iodoterapie, perioada de 6 luni este maximă pentru a conchide asupra eficacităţii.

Prin tiroidoterapie se poate obţine o dispariţie a guşii în aproximativ 40% din cazuri.

În conducerea tratamentului iodat, un bun indicator este întărirea progresivă a guşii, paralelă cu reducerea ei de volum. O duritate excesivă, mai ales dacă este însoţită de senzaţii dureroase în glandă, sau de constricţii în regiunea laringo-traheală, este o indicaţie că trebuie să întrerupem administrarea de iod pînă cînd dispar simptomele de mai sus şi duritatea excesivă a glandei.

În distrofia neuropatică, tratamentul va fi dirijat după tulburările existente, de tip endocrin, şi în special pe latura de asistenţă şi reeducare. Vom căuta să recuperăm social pe cei cu tulburări de vorbire, de auz, şi pe cei cu forme uşoare de debilitate mintală. Rolul medicului este acela de a institui tratamentele endocrine de necesitate şi de a îndrepta bolnavii spre centrele de asistenţă.

Tratamentul chirurgical. Un mare număr de cazuri pot beneficia de un tratament chirurgical judicios aplicat (fig. 123). Este esenţială pentru succesul tratamentului chirurgical însuşirea tehnicii perfecţionate de operaţie pe tiroidă şi a criteriilor de selecţionare a cazurilor.

Se va interveni în guşile mari, chistice, voluminoase, gigante, însoţite de tulburări mecanice în respiraţie şi deglutiţie. O atenţie deosebită trebuie acordată nodulilor izolaţi

Scanned with OKEN Scanner

în tiroidă sau gușilor plurinodulare.

Este preferabil să le operăm cît mai larg cu putință.

Guşa nodulară este sediul cel mai frecvent al cancerului tiroidian şi al hipertiroidismului endemic.

În tireotoxicoză se va interveni chirurgical, dacă tratamentul medical nu poate fi urmat aşa cum trebuie sau nu a dat rezultate, după o aplicaţie de 6 luni.

Tratamentul chirurgical se aplică şi pentru corectarea distrofiilor conjunctive, osoase şi musculare care pot însoţi guşa endemică.

A — înainte de operaţie ; *B* — după operaţie. (Col. Inst. Endocr.)
Fig. 123 — Tratamentul chirurgical al distrofiei endemice tireopate.

HIPERTIROIDIA

(hipertiroidia benignă, guşa exoftalmică sau boala Graves-Basedow, adenomul toxic, hipertiroidia reactivă sau simptomatică etc.)

Sub termenul de hipertiroidie se desemnează hiperfuncţia tiroidei, evidenţiată prin creşterea cantităţii de hormoni tiroidieni la nivelul glandei şi în plasmă.

Cele mai vechi forme clinice cunoscute înglobează cazurile cu guşă difuză şi nodulară, asociate sau nu cu exoftalmie, de unde denumirea de guşă exoftalmică, guşă difuză toxică şi adenom toxic. Mai recent au fost descrise formele de hipertiroidism care apar în acromegalie sau în diverse stări morbide asociate cu hiperfuncţia adenohipofizei tumorale, sau prin exces tireotropic reactiv compensator la consumul excesiv de hormoni iodaţi la periferie, consum produs prin infecţii acute sau cronice, suprasolicitare neuro-somatică, carenţe ergonale etc.

Dereglarea staţiei centrale a endocriniei tiroidei şi a homeostazei hormonilor iodaţi este datorită hipertoniei permanente sau inconstante a centrilor vegetativi cortico-subcorticali care intervin în reglarea secreţiei de tireotrop, a vasomotricităţii tiroidei şi a reactivităţii acesteia la stimularea tireotropă. În acest mecanism patogenic se încadrează hipertiroidia care apare în nevroze, în suprasolicitările neuro-psihice şi în şocurile emoţionale.

Hipertiroidia exoftalmică este cea mai veche boală endocrină cunoscută. Primele descrieri în care se recunosc semnele bolii au fost publicate la sfîrşitul secolului al XVIII-lea şi în prima jumătate a secolului al XIX-lea de Parry (1876), Flajani (1802), Graves (1835), care au observat asociaţia exoftalmiei, a denutriţiei sau a guşii cu tulburările cardio-vasculare.

Basedow este primul autor care a descris, în 1840, cel mai complet tabloul bolii, reunind într-o triadă simptomele cele mai caracteristice: guşa, exoftalmia şi palpitaţiile.

Termenul de hipertiroidism exoftalmic este preferabil celui de guşă exoftalmică, în care domină caracterul localist, sau aceluia de tireotoxicoză, în care se introduce noţiunea de toxic, care trebuie definită la rîndul ei.

Simptomatologie. Hipertiroidia exoftalmică este o boală a întregului organism. Boala începe prin dereglarea mecanismului neuro-hipofizar care reglează funcţia tiroidei.

în tiroidă sau guşilor plurinodulare.

Este preferabil să le operăm cît mai larg cu putinţă.

Guşa nodulară este sediul cel mai frecvent al cancerului tiroidian şi al hipertiroidismului endemic.

În tireotoxicoză se va interveni chirurgical, dacă tratamentul medical nu poate fi urmat aşa cum trebuie sau nu a dat rezultate, după o aplicaţie de 6 luni.

Tratamentul chirurgical se aplică şi pentru corectarea distrofiilor conjunctive, osoase şi musculare care pot însoţi guşa endemică.

A — înainte de operaţie ; *B* — după operaţie. (Col. Inst. Endocr.)

Fig. 123 — Tratamentul chirurgical al distrofiei endemice tireopate.

HIPERTIROIDIA

(hipertiroidia benignă, guşa exoftalmică sau boala Graves-Basedow, adenomul toxic, hipertiroidia reactivă sau simptomatică etc.)

Sub termenul de hipertiroidie se desemnează hiperfuncţia tiroidei, evidenţiată prin creşterea cantităţii de hormoni tiroidieni la nivelul glandei şi în plasmă.

Cele mai vechi forme clinice cunoscute înglobează cazurile cu guşă difuză şi nodulară, asociate sau nu cu exoftalmie, de unde denumirea de guşă exoftalmică, guşă difuză toxică şi adenom toxic. Mai recent au fost descrise formele de hipertiroidism care apar în acromegalie sau în diverse stări morbide asociate cu hiperfuncţia adenohipofizei tumorale, sau prin exces tireotropic reactiv compensator la consumul excesiv de hormoni iodaţi la periferie, consum produs prin infecţii acute sau cronice, suprasolicitare neuro-somatică, carenţe ergonale etc.

Dereglarea staţiei centrale a endocriniei tiroidei şi a homeostazei hormonilor iodaţi este datorită hipertoniei permanente sau inconstante a centrilor vegetativi cortico-subcorticali care intervin în reglarea secreţiei de tireotrop, a vasomotricităţii tiroidei şi a reactivităţii acesteia la stimularea tireotropă. În acest mecanism patogenic se încadrează hipertiroidia care apare în nevroze, în suprasolicitările neuro-psihice şi în şocurile emoţionale.

Hipertiroidia exoftalmică este cea mai veche boală endocrină cunoscută. Primele descrieri în care se recunosc semnele bolii au fost publicate la sfîrşitul secolului al XVIII-lea şi în prima jumătate a secolului al XIX-lea de Parry (1876), Flajani (1802), Graves (1835), care au observat asociaţia exoftalmiei, a denutriţiei sau a guşii cu tulburările cardio-vasculare.

Basedow este primul autor care a descris, în 1840, cel mai complet tabloul bolii, reunind într-o triadă simptomele cele mai caracteristice: guşa, exoftalmia şi palpitaţiile.

Termenul de hipertiroidism exoftalmic este preferabil celui de guşă exoftalmică, în care domină caracterul localist, sau aceluia de tireotoxicoză, în care se introduce noţiunea de toxic, care trebuie definită la rîndul ei.

Simptomatologie. Hipertiroidia exoftalmică este o boală a întregului organism. Boala începe prin dereglarea mecanismului neuro-hipofizar care reglează funcţia tiroidei.

Experienţa clinică a reuşit în decursul timpului să detaşeze simptomele cele mai caracteristice şi să permită recunoaşterea unei forme tipice şi a unui număr de forme clinice oligosimptomatice, fruste sau evolutiv stadiale.

La un bolnav cu boala Graves-Basedow găsim următoarele simptome: guşă, tulburări oculare, tulburări nervoase corticale, subcorticale şi periferice, tulburări endocrine, cardiovasculare şi metabolice.

Guşa se realizează prin hipertrofia difuză a glandei tiroide. Aceasta are următoarele caracteristici: este moderată, bilaterală, cu predominanţă frecventă pe lobul drept, de consistenţă moale, elastică şi mai rar fermă, cu structură uniformă sau nodulară; se deplasează cu laringele în deglutiţie.

În unele cazuri se percepe la palpare un freamăt, iar la auscultaţie un suflu sistolic. Aceste semne sînt direct legate de gradul de vascularizaţie a guşii şi de intensitatea compresiunii exercitate pe carotide.

Volumul guşii nu este constant, ci variabil în anumite limite, în legătură cu activitatea sau repausul, cu starea de excitaţie a bolnavului, cu unele perioade fiziologice, ca menstruaţia sau sarcina etc.

Tulburările sistemului nervos sînt foarte numeroase la aceşti bolnavi. Activitatea nervoasă superioară este intens modificată, chiar în hipertiroidismul de intensitate medie şi de durată scurtă, datorită scăderii reactivităţii celulelor corticale. Au fost observate: exagerarea proceselor de excitaţie, scăderea inhibiţiei active, accentuarea inhibiţiei supraliminare, cu apariţia stărilor fizice de epuizare şi paradoxale (A.G. Vasilieva).

Hipertiroidienii au de asemenea o mare labilitate afectivă şi o emotivitate exagerată; somnul lor este superficial, redus cantitativ, agitat şi întrerupt de coşmaruri; uneori au insomnii rebele.

În unele cazuri pot apărea fobii, obsesii, confuzie mintală, delir de persecuţie, melancolie şi, mai frecvent, hipomanie sau manie. Aproape 50% din cazuri fac psihoze maniaco-depresive.

Tulburările de motricitate, de tonus şi de coordonare sînt frecvente. Au fost descrise în literatură cazuri cu pareze, hemiplegii şi contracturi sau cu mişcări coreice şi convulsive. La aceşti bolnavi este vorba de tulburări, nu numai ale sistemului nervos central, dar şi ale musculaturii membrelor inferioare, datorite leziunilor care apar în muşchi sau incapacităţii de resinteză a glicogenului din acid lactic.

Uneori scăderea forţei musculare este aşa de accentuată, încît se poate vorbi de o adevărată adinamie basedowiană.

Pe lîngă aceste simptome, la unii bolnavi s-au observat nesiguranţă în mers şi diverse tulburări de coordonare. De regulă, reflexele osteo-tendinoase sînt normale sau exagerate.

De un deosebit interes sînt tulburările de tonus care apar în hipertiroidia exoftalmică, ca una din manifestările cele mai caracteristice ale leziunilor sau modificărilor funcţionale ale nucleilor striaţi. Rigiditatea musculaturii mimicii şi a celei oculare este fenomenul cel mai bine cunoscut.

Tot tulburărilor de tonus îi aparţine şi catatonia, pe care am observat-o la un număr de bolnavi, îndeosebi bărbaţi (Şt. M. Milcu şi E. Cohen). Cu suficientă frecvenţă apar de asemenea tulburări de coordonare motoare în musculatura ochiului şi a pleoapelor; dintre cele mai cunoscute sînt asinergia oculo-palpebrală şi convergenţa insuficientă a globilor oculari.

Tremurătura extremităţilor şi uneori a corpului în întregime este unul din semnele cele mai caracteristice şi constante. După Sattler, ea apare în 99% din cazuri; de aceea vechii clinicieni au adăugat acest simptom la triada descrisă de Basedow.

Tremurătura se evidenţiază cel mai bine la extremităţi, la cap (semnul Musset), la pleoape (semnul Rosenbach), la limbă etc.

În unele cazuri este generalizată, dînd senzaţia la palpare a unui corp în vibraţie continuă. Tremurătura basedowiană are 8—10 vibraţii pe secundă, persistă în repaus şi nu este modificată de mişcările voluntare. În schimb este amplificată de emoţii, de mişcările rapide, de oboseală şi în general de orice factor care agravează hipertiroidismul.

Tulburările vegetative sînt constante şi intense. Ele participă într-o largă măsură la constituirea tabloului simptomatic. Este vorba de o amfotonie, exprimată pe grupul excitator al organelor periferice, după părerea lui D. Danielopolu. Astfel, tulburările cardio-vasculare exprimă hipertonia simpatică, iar cele gastro-intestinale pe cea vagală. Tulburările vegetative ocupă un loc deosebit de important, nu numai în tabloul simptomatic, dar şi în patogenia hipertiroidismului exoftalmic.

Tulburările oculare sînt numeroase în boala Graves-Basedow, dar cea mai caracteristică este exoftalmia (fig. 124).

Fig. 124 — Hipertiroidia exoftalmică (boala Graves-Basedow). (Col. Inst. Endocr.)

Protruzia oculară este de obicei bilaterală şi de intensitate aproape egală, mai rar unilaterală şi excepţional rămîne ca atare. Exoftalmia atinge un grad diferit, de la caz la caz; la unii bolnavi este discretă, măsurînd 16—17 mm, la alţii ajunge la 23—26 mm (măsurată cu exoftalmometrul Hertel) şi foarte rar pînă la exorbitarea globului ocular, urmată de keratită şi panoftalmie.

Spre deosebire de exoftalmia obţinută prin excitarea simpaticului cervical, exoftalmia basedowiană nu se însoţeşte de dilataţie pupilară şi persistă după moarte.

Exoftalmia este o componentă principală a faciesului tragic al bolnavilor. Este mai frecventă la femei, dar mai gravă la bărbaţi. În unele cazuri domină tabloul clinic şi pune probleme grele de prognostic şi tratament.

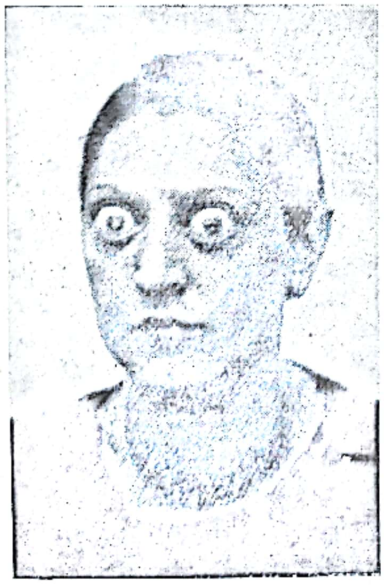


Fig. 125.—Exoftalmie fără edeme (uscată). (Obs. C. I. Parhon, din Manualul de endocrinologie).

Protruzia oculară este însoţită de edemul pleoapei superioare şi pleoapei inferioare, mai puţin accentuat. Edemul palpebral apare într-un stadiu mai înaintat al bolii şi trădează apariţia infiltraţiei seroase, adipoase şi histiocitare în ţesutul retroocular, inclusiv musculatura oculară extrinsecă.

Se diferenţiază o fază needematoasă sau neinfiltrativă a exoftalmiei (fig. 125) şi alta edematoasă sau infiltrativă. De fapt este vorba de 2 stadii diferite în dezvoltarea exoftalmiei. După condiţiile patogenice diferite şi forma clinică a hipertiroidismului, o exoftalmie poate rămîne în primul stadiu sau evolua cu o viteză inegală spre stadiul edematos. Noi am folosit, pentru a desemna aceste stadii evolutive, termenii de exoftalmie *uscată* şi *edematoasă*.

În unele cazuri exoftalmia este relativ autonomă, în raport cu hipertiroidia, aşa cum se întîmplă după tiroidectomia efectuată după o insuficientă pregătire preoperatoare sau în unele forme de hipertiroidism cu oftalmopatie predominantă. S-a vorbit, în asemenea cazuri, de exoftalmie

malignă sau de exoftalmie oftalmoplegică. Explorarea regiunii oculo-palpebrale pune în evidenţă un mare număr de tulburări de motricitate, tonus sau coordonare, cunoscute în semeiologie sub diferite denumiri, după autorii care le-au descris.

Contractura ridicătorului pleoapei superioare este urmată de lărgirea deschiderii palpebrale şi vizibilitatea scleroticii (semnul Dalrymple), clipirea rară (semnul Stellwag), care dă fixitate privirii, şi imposibilitatea închiderii complete a pleoapelor, şi asinergia oculo-palpebrală (semnul De Graefe), evidenţiată cînd bolnavul priveşte în jos.

Tulburările de coordonare apar în imposibilitatea convergenţei globilor oculari (semnul Moebius), sau în asinergia oculo-frontală (semnul Joffroy), care apare cînd bolnavul priveşte în sus (în acest moment muşchiul frontal nu se contractă).

Tulburările de motricitate sînt evidenţiate şi prin tremurătura pleoapelor (semnul Rosenbach) şi uneori prin mişcarea continuă a globilor oculari, numită coree oculară.

Există de asemenea o hipersecreţie lacrimală, care dă un luciu exagerat ochilor.

Ansamblul tulburărilor motoare ale globilor oculari arată prinderea în procesul morbid a nucleilor de la bază şi a mezencefalului. Aşa se explică de ce găsim modificări asemănătoare în procesele encefalitice şi de ce în unele cazuri exoftalmia, cu toate semnele care o însoţesc, atinge un grad de autonomie, fără paralelism cu restul simptomelor basedowiene.

În sfîrşit, trebuie să adăugăm că nu se găsesc la basedowieni modificări ale fundului de ochi sau modificări constante ale tensiunii oculare.

Tulburările cardio-vasculare sînt constante, frecvente şi de mare însemnătate. Cel mai proeminent simptom şi mai de mult cunoscut este tahicardia. Uneori aceasta domină în aşa măsură tabloul clinic, încît bolnavii se cred suferinzi de inimă. Pentru aceleaşi motive a fost izolată cardio-tireoza ca formă clinică a hipertiroidiei.

Accelerarea pulsului atinge frecvenţa de 100—140/min.; este regulată, persistă în repaus, se accentuează exagerat după eforturile cele mai mici şi îndeosebi sub influenţa emoţiilor şi a oboselii. Este vorba de o tahicardie sinuzală.

Tahicardia se însoţeşte de eretismul inimii şi al vaselor mari, fenomene evidenţiate prin dansul arterial de la baza gîtului şi prin şocul tumultuos al vîrfului.

Tahicardia simplă poate deveni, în unele cazuri, paroxistică. Tahicardia se poate însoţi de o aritmie extrasistolică sau fibrilaţie atrială. La auscultaţie se percep uneori sufluri funcţionale, cu excepţia cazurilor de cardiopatii valvulare preexistente apariţiei hipertiroidismului.

Pulsul este uneori slab, alteori puternic, în legătură şi cu modificările tensionale.

Tensiunea arterială este instabilă, variabilă chiar în decursul unei zile. În majoritatea cazurilor există o hipertensiune divergentă, cu creşterea moderată a maximei cu 10—20 mm Hg şi cu scăderea minimei.

Creşterea tensiunii diferenţiale este socotită de unii clinicieni ca un semn al hipertiroidismului.

Electrocardiograma arată un traseu caracteristic tahicardiei sinuzale şi normotope, cu preponderenţa ventriculului stîng, scurtarea intervalului *PR* şi accentuarea undelor *P* şi *T*. Modificările electrocardiogramei au mai mult o valoare pentru prognostic şi mai puţin pentru diagnostic.

Radioscopia inimii pune în evidenţă o creştere uşoară şi difuză a umbrei cardiace, cu hil pulsatil. Debitul cardiac creşte cu 50—60%, munca inimii este exagerată. Viteza de circulaţie este de asemenea crescută.

Nu toate semnele cardio-vasculare descrise au o egală valoare. Tahicardia este simptomul cel mai util pentru diagnostic şi tratament. Dacă tahicardia persistă sau se accentuează, putem afirma fără să ne înşelăm, că hipertiroidismul este staţionar sau se accentuează. Alături de scăderea metabolismului bazal şi creşterea în greutate, reducerea tahicardiei sub 100

de pulsaţii pe minut este un semn de mare valoare pentru a judeca evoluţia unui hipertiroidism sau fixarea momentului operator.

Tulburările endocrine în hipertiroidismul exoftalmic sînt mai bogat sau mai sărac reprezentate, de la caz la caz. Cel mai frecvent întîlnite sînt tulburările gonadice, îndeosebi ovariene. Adeseori hipertiroidismul numără, printre simptomele iniţiale, amenoreea sau alte tulburări ale ciclului menstrual.

Am avut ocazia să observăm apariţia hipertiroidiei exoftalmice după castrarea chirurgicală sau radioterapică. Frecvenţa insuficienţei ovariene la basedowiene şi a hipertiroidismului la menopauză este aşa de mare, încît, pe baza acestei observaţii, C. I. Parhon a formulat teoria unui antagonism tireo-ovarian ca factor patogenic explicativ al acestor tulburări. Problema acestui antagonism nu este încă elucidată, întrucît există şi cazuri de hipertiroidism cu hiperfuncţia ovarului şi cu apariţia de meno-metroragii.

Un alt fenomen, legat în primul rînd de fiziologia hipofizo-ovariană, este hipotrofia sau atrofia mamară, iar la bărbat, ginecomastia.

În hipertiroidismul accentuat, cu evoluţie prelungită şi denutriţie, la bărbat apar hipotrofia testiculară, scăderea spermatogenezei şi a potenţei.

Cu o frecvenţă variabilă apar în hipertiroidie simptomele de spasmofilie, după observaţia noastră, la bolnavii cu guşă hipertiroidizată de origine endemică. Deperdiţia de calciu, care apare în hipertiroidia prelungită şi intensă, accentuează hiperexicitabilitatea neuromusculară tiroxinică. În unele cazuri hipertiroidia coexistă cu o tetanie paratiroidiană, anterioară tireotoxicozei. În aceste cazuri se găsesc semnele cunoscute ale tetaniei latente.

Hipertrofia timusului şi a ţesuturilor limfatice a fost inegal constatată de diverşi autori.

Alături de hiperplazia timică s-au semnalat hiperplazia ţesutului limfoid faringian şi intestinal, precum şi hipertrofia splinei.

Forme fruste de insuficienţă suprarenală nu sînt rare în boala Graves-Basedow; unii bolnavi au o melanodermie destul de accentuată, dar niciodată pigmentaţia mucoaselor. În aceste cazuri, astenia, tulburările digestive şi slăbirea sînt mai accentuate. Fenomenele de addisonism dispar o dată cu vindecarea hipertiroidiei.

În hipertiroidie s-a observat scăderea eliminărilor urinare de 17-cetosteroizi şi de 17-hidroxicorticosteroizi. Ca o expresie a hipoandrogeniei corticosuprarenale poate fi considerată şi diminuarea părului axilar şi troncular. Hipocorticismul basedowienilor se explică prin epuizare tireotoxică.

Pancreasul este suprasolicitat în hipertiroidism şi dă o serie de semne de suferinţă, aşa cum ne-o arată insuficienţele enzimatice, urmate de tulburări digestive, hiperglicemie cu glicozurie şi scăderea toleranţei la glucoză.

Originea tireotoxică a acestor tulburări pancreatice este confirmată şi de dispariţia lor după tiroidectomie sau după corectarea hipertiroidismului.

În stadiul tireotoxic, şi cu atît mai mult la bolnavii cronici, apar tulburări hepatice progresive explicabile prin bilanţul negativ al proteinelor, al glicogenului şi al tiaminei.

Au fost constatate în ficatul bolnavilor: scăderea glicogenului, infiltraţia grasă, infiltraţia limfocitară cu proliferare conjunctivă incipientă etc.

Modificările metabolice şi leziunile hepatice explică frecvenţa hepatitei icterigene şi a comei hepatice finale în tireotoxicoza acută. Am avut ocazia să constatăm gravitatea asociaţiei hipertiroidismului cu hepatita epidemică, demonstrată prin pierderea a 4 bolnavi din 23 de cazuri observate.

Tulburările viscerale sînt constante, oricare ar fi intensitatea sau evoluţia hipertiroidismului exoftalmic. Patologia cardio-vasculară, descrisă în primul capitol, a constituit un exemplu din acest punct de vedere. Într-o primă fază tulburările viscerale au un caracter funcţional, în fazele următoare, lezional.

Scanned with OKEN Scanner

În ordinea importanţei clinice, tulburările gastro-intestinale vin după cele cardio-vasculare. Cu foarte rare excepţii, pofta de mîncare este exagerată, mergînd în faza iniţială a bolii pînă la bulimie. Au fost observate cazuri cu exagerarea secreţiei salivare şi gastrice. Periodic pot apărea vărsături şi diaree. Un basedowian are în genere 2—3 scaune pe zi, în perioadele de agravare ajungînd pînă la 10—15. Vărsăturile şi diareea indică o agravare a hipertiroidismului şi nu cedează la tratamentele obişnuite, ci numai la medicaţia antitiroidiană.

Patologia hepato-veziculară este reprezentată prin dureri în hipocondrul drept şi în epigastru, intoleranţă alimentară, icter. Am observat frecvent hepatomegalie la basedowieni. Probele cu galactoză şi acid hipuric pun în evidenţă tulburări hepatice la mai mult de jumătate din cazuri. Insuficienţa hepatică ar fi, după unii autori, cauza morţii la basedowieni.

Mai puţin cunoscute şi observate în clinică sînt tulburările respiratoare. Basedowienii au o polipnee variabilă ca intensitate, care se accentuează la cel mai mic efort cu o revenire lentă. Respiraţia este în acelaşi timp superficială (semnul Bryson), printr-o slăbire a amplitudinii mişcărilor respiratoare, şi sacadată, datorită tremurăturilor diafragmului şi muşchilor respiratori. În unele cazuri se observă o tuse iritativă.

Debitul urinar este în general crescut, cu excepţia perioadelor de accentuare a diareei şi sudorilor profuze. S-au descris cazuri cu o poliurie pînă la 15 litri în 24 de ore.

Relativ uşor de pus în evidenţă sînt modificările sîngelui periferic. În formele fără o tireotoxicoză accentuată nu apar abateri de la normal în ce priveşte numărul globulelor albe şi roşii sau cantitatea de hemoglobină; în schimb, se observă mai constant o limfocitoză şi o scădere a polinuclearelor neutrofile.

În afara modificărilor citate, noi am putut observa scăderea dimensiunilor hematiilor, creşterea reticulocitelor şi a vitezei de sedimentare. În formele grave apare o anemie hipocromă, care este reductibilă prin fier şi medicaţie antitiroidiană. Modificările sîngelui periferic se însoţesc de modificări corespunzătoare în organele hematopoetice.

Pielea este sediul a numeroase tulburări vasomotoare, secretoare şi trofice. Bolnavii îşi simt pielea caldă şi umedă, au valuri de căldură şi eriteme fugitive, o transpiraţie exagerată generalizată, mai accentuată la extremităţi, avînd mîini calde şi umede. Dermografismul este exagerat ca intensitate şi viteză de apariţie. Tulburările vasomotoare dau mîinilor şi picioarelor o coloraţie roz sau roz-violacee.

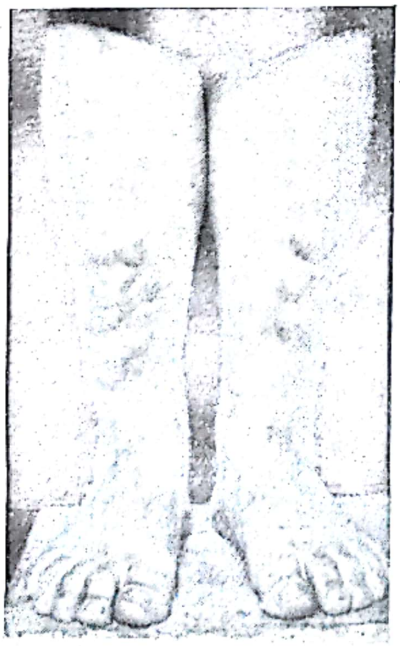


Fig. 126 — Edeme ale membrelor inferioare la o bolnavă cu hipertiroidism. (Col. Inst. Endocr.)

Edemele vasomotoare sînt frecvente la membrele inferioare (fig. 126) şi pleoape, mai rare la faţă. Pruritul, ca şi diverse manifestări alergice, apar adesea la basedowieni. Tulburările trofice ale pielii sînt reprezentate prin vitiligo şi hiperpigmentări. Vitiligo este simetric şi rareori generalizat. Hipercromia poate fi difuză, în placarde cafenii-brune, sau localizată la pleoape (semnul Jellinek).

Troficitatea fanerelor este de asemenea tulburată. Unghiile sînt fisurate, subţiri şi se rup uşor. Părul capului cade insular sau difuz; apare o calviţie localizată sau generalizată; caniţia precoce este foarte frecventă.

Tulburările trofice ale oaselor sînt de fapt urmarea *tulburărilor metabolismului* calciului, fosforului şi proteinelor în hipertiroidismul exoftalmic. Aceste tulburări trofice dispar după tiroidectomie.

Scanned with OKEN Scanner

În schelet apare difuz o osteoporoză evidentă radiologic, prin creşterea transparenţei osoase. Osteoporoza coincide cu o calciurie crescută. În unele cazuri procesul ia aspectul unei osteomalacii, cu dizlocarea structurii normale şi apariţia de spaţii lacunare de osteită fibroasă şi creşterea numărului osteoblaştilor.

Modificările osteopatice au ca urmare o fragilitate osoasă. Bolnavii fac fracturi în condiţii obişnuite de viaţă.

Metabolismul protidic este cu atît mai tulburat, cu cît boala evoluează mai de multă vreme, este mai gravă şi bolnavul urmează un regim alimentar dezechilibrat. Azoturia creşte de la 4—5 g, la 7—8 g în 24 de ore; creatinina scade şi apare creatina în urină; în sînge scad serinele. Mecanismul prin care apar aceste tulburări ale metabolismului proteinelor nu este bine cunoscut.

Un deosebit interes practic prezintă problema coexistenţei diabetului zaharat cu hipertiroidismul exoftalmic.

Hipertiroidismul apare într-o proporţie de 1% la diabetici (E. P. Joslin), iar diabetul la 5—6% dintre bolnavii de hipertiroidie (I. Pavel). Sînt de asemenea cazuri în care semnele de hipertiroidie maschează pe acelea de diabet. În cazul coexistenţei celor 2 boli, hipertiroidia precedă în majoritatea cazurilor diabetul.

Acest fenomen se explică prin apariţia unei endopancreatoze prin suprasolicitare prelungită cu meiopragie consecutivă pancreatică, provocată de tireotoxicoză. Această situaţie a condus la elaborarea formei clinice de diabet tiroidian, caracterizată prin coexistenţa diabetului pancreatic cu hipertiroidismul. Forma este caracterizată şi printr-un grad de insulino-rezistenţă şi ameliorare temporară prin medicaţie antitiroidiană sau tiroidectomie.

Ca semne ale patologiei metabolismului lipidic au fost observate în hipertiroidism: hipocolesterolemie, creşterea eliminării de colesterol prin fecale, creşterea cetonemiei şi a cetonuriei, scăderea vitaminelor A şi D o dată cu reducerea ţesutului lipidic. Cercetări mai vechi au arătat că scăderea lipidelor este defavorabilă în tireotoxicoză, prin agravarea pierderii de glicogen în ficat şi muşchi. Rezistenţa animalelor la hipertiroidizarea experimentală scade într-un regim sărac în grăsimi.

Metabolismul bazal este crescut în hipertiroidism, atingînd cifre între + 30 şi + 50% în cazurile uşoare sau mijlocii şi între + 80 şi + 100%, sau chiar mai mult, în formele grave. Creşterea metabolismului bazal este legată de creşterea consumului de oxigen în ţesuturi. Există un paralelism relativ între gravitatea hipertiroidismului şi intensitatea metabolismului bazal; totuşi el nu trebuie să fie utilizat ca un criteriu unic şi izolat de restul semnelor clinice şi probelor de laborator. Activitatea dinamică specifică este crescută.

Basedowienii prezintă de asemenea modificări patologice ale metabolismului mineral şi hidric. Ingestia de apă este crescută, eliminările urinare şi percutanate de asemenea.

Bilanţul calciului, fosforului şi magneziului este negativ, explicabil, pe de o parte, prin tulburările gastro-intestinale, iar pe de altă parte, prin eliminarea lor crescută prin urină.

Rezerva alcalină a fost puţin explorată; deşi primele cercetări au arătat o alcaloză pînă la pH 7,8, ulterior s-a demonstrat mai frecvent o acidoză cu apariţia rapidă a cetonuriei, dacă nu este asigurată raţia de glucide.

De un deosebit interes sînt modificările metabolismului iodului în hipertiroidismul exoftalmic. Iodemia creşte pînă la 30 γ% (normal 8—12 γ%). Este crescut îndeosebi iodul tiroxinic (protidic). În acelaşi timp scade iodul conţinut în glanda tiroidă.

Creşterea iodului tiroxinic în sînge este semnul umoral cel mai caracteristic al hipertiroidismului.

Ca urmare a acestor tulburări metabolice multiple şi complexe bolnavii slăbesc, rezervele adipoase dispar încetul cu încetul, proteinele musculare sînt dezintegrate, apar

Scanned with OKEN Scanner

deshidratarea, osteoporoza şi în final, caşexia. Pierderea în greutate atinge în unele cazuri 15—20 de kg.

Evoluţia şi durata hipertiroidismului exoftalmic sînt diferite de la caz la caz, în legătură cu condiţiile de apariţie, cu intensitatea procesului tireotoxic, cu vîrsta şi trecutul patologic al bolnavului, cu tratamentul aplicat.

Sînt descrise evoluţii rapide, în cîteva zile sau săptămîni — forma acută sau subacută — şi evoluţii cronice, care pot dura zeci de ani.

Cea mai frecventă evoluţie este cea cronică, caracterizată prin perioade de remisiune, şi altele de crize tireotoxice. Vindecarea spontană este rară, posibilă numai în formele uşoare sau cînd bolnavul a reuşit să înlăture factorii de mediu patogeni. Remisiunile spontane sînt uneori atît de complete, încît ar părea că bolnavul s-a vindecat; este suficient însă să fie supus unui traumatism psihic sau unei infecţii, pentru ca să apară o nouă criză de hipertiroidism.

De mare interes clinic sînt semnele crizelor de tireotoxicoză: agitaţia neuro-psihică, creşterea de volum şi congestionarea tiroidei; accentuarea exoftalmiei şi a tahicardiei, apariţia sau agravarea tulburărilor gastro-intestinale.

În criza tireotoxică, toate tulburările perioadei de stare se accentuează, tinzînd să ia caracter paroxistic. Semnele cele mai caracteristice sînt provocate de sistemul nervos, aparatul cardio-vascular şi digestiv.

Tulburările nervoase se pot manifesta printr-o agitaţie nestăpînită, anxietate, insomnie rebelă, halucinaţii, stare hipomaniacală, iar în unele cazuri, comă. Evoluţia spre comă este anunţată prin semne bulbare, tulburări de deglutiţie, adinamie accentuată, tulburări de vorbire şi apariţia semnului Babinski.

Tulburările cardio-vasculare ale perioadei de stare sînt mult exacerbate, în special tahicardia, pulsul ajungînd la 150—200/min. Apar fenomene de insuficienţă cardiacă, aritmie completă sau fibrilaţie ventriculară.

Vărsăturile şi diareea seroasă incoercibilă agravează deshidratarea dezechilibrului electrolitic şi insuficienţa cardiacă.

Criza tireotoxică spontană sau postoperatoare are o mare gravitate. Mortalitatea este ridicată, în special în forma comatoasă. Terapeutica de jugulare a tireotoxicozei trebuie aplicată de urgenţă.

Perioadele de remisiune pot fi spontane sau consecutive tratamentelor aplicate. Sînt caracterizate prin reducerea ca număr şi intensitate a simptomelor de tireotoxicoză. Metabolismul bazal, iodemia şi deperdiţia de azot scad, bolnavul începe să recîştige în greutate, agitaţia motoare şi psihică dispar.

Evoluţia hipertiroidismului exoftalmic prezintă particularităţi care ţin şi de vîrsta bolnavului. Boala are o evoluţie mai benignă la copii şi tineri pînă la pubertate, cînd este caracterizată prin predominanţa tulburărilor nervoase şi slăbirea intensă, cu absenţa guşii şi a exoftalmiei.

La bătrîni evoluţia bolii este torpidă, cu o creştere moderată a metabolismului bazal, cu predominanţa denutriţiei şi mai ales a tulburărilor cardio-vasculare de tip miocardic.

Merită să fie de asemenea cunoscută evoluţia hipertiroidismului la menopauză. Hipertiroidismul în această perioadă este foarte frecvent datorită dereglării neuro-endocrino-vegetative. Tabloul clinic este dominat în special de tulburările vasomotoare.

Pe baza observaţiilor noastre personale, am susţinut de curînd că boala începe cu un stadiu nevrotic şi trece apoi succesiv, prin stadiul neuro-hormonal, visceropat şi caşectic. Fiecare din aceste stadii are o simptomatologie caracteristică, un prognostic şi o terapeutică adecvată.

Scanned with OKEN Scanner

Forme clinice. Problema formelor clinice ale hipertiroidismului exoftalmic este una dintre cele mai discutate şi dificile probleme ale patologiei endocrine.

Analiza diverselor sistematizări sau izolări de forme clinice ale hipertiroidismului arată că trebuie să distingem în primul rînd un număr de categorii largi — un fel de macroforme clinice — elaborate pe baza criteriilor patogenice, iar în interiorul acestora se pot diferenţia microforme, izolate pe criterii descriptive sau de importanţă secundară.

În prima categorie pot fi diferenţiate: *a)* hipertiroidia benignă; *b)* hipertiroidia exoftalmică; *c)* guşa hipertiroidizată sau adenomul toxic.

Hipertiroidia benignă este caracterizată prin slaba intensitate şi numărul redus de simptome, prin absenţa sau dimensiunile reduse ale hipertrofiei tiroidiene şi prin absenţa exoftalmiei.

Hipertiroidia exoftalmică corespunde tabloului clinic al bolii Graves-Basedow.

Fig. 127 — Exoftalmie malignă, cu pierderea bilaterală a vederii. (Col. Inst. Endocr.)

În interiorul hipertiroidismului exoftalmic se pot deosebi de asemenea forme fruste, oligosimptomatice, acute, cronice, lipodistrofice, caşectice, cardiotoxice, pseudomiastenice, oftalmopatice etc.

Un loc deosebit îl ocupă forma oftalmopatică (fig. 127), care este caracterizată prin intensitatea fenomenelor oculare şi evoluţia lor necorelată cu tireotoxicoza, ca intensitate şi distribuţie în organism.

Guşa hipertiroidizată sau adenomul toxic cuprinde o largă categorie de bolnavi, purtători de guşi endemice nodulare care se hipertiroidizează. Procesul este de obicei general şi mai rar localizat într-un singur adenom. Numai în acest ultim caz se poate vorbi de adenom toxic, aşa cum a fost descris de Plummer.

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv trebuie făcut pe baza simptomelor cardinale ale bolii: guşă, exoftalmie, tremurături, tulburări neuro-psihice şi tahicardie însoţită de tulburări cardio-vasculare. Contextul clinic, apariţia şi evoluţia simptomelor, uneori reactivitatea terapeutică, ajută la clarificarea diagnosticului.

Un număr de probe biologice au, de asemenea, o deosebită valoare pentru stabilirea diagnosticului, şi anume: creşterea metabolismului bazal, creşterea iodului protidic şi testul iodului radioactiv.

Observaţia clinică arată că metabolismul bazal nu este constant, ci are un profil diferit în stadiul nevrotic, neuro-hormonal şi caşectic, sau în formele clinice fruste. În stadiul nevrotic este puţin crescut, atinge valori maxime în stadiul neuro-hormonal şi visceral şi scade din nou în cel caşectic.

În ce priveşte corespondenţa dintre cifra metabolismului bazal şi intensitatea tireotoxicozei, se pot adopta următoarele limite de orientare: tireotoxicoza constituită (stadiul neuro-hormonal şi visceral) prezintă un metabolism între + 50% şi + 100% şi mai mult; în tireotoxicoza moderată metabolismul este cuprins între + 25% şi + 50%, iar în hipertiroidie, în stadiul iniţial şi în formele fruste sau creşteri de metabolism de altă origine, cînd acesta este cuprins între + 15% şi + 25%.

Cu cît creşterea metabolismului bazal depăşeşte mai mult cifra de + 25%, cu atît creşte probabilitatea unui hipertiroidism real.

Scanned with OKEN Scanner

Oricare ar fi intensitatea metabolismului bazal, măsurarea lui nu are valoare decît dacă este executat în condiţiile indicate de tehnica acestui examen, dacă este repetat de mai multe ori în aceeaşi şedinţă şi la intervale de zile sau săptămîni, şi dacă este interpretat ţinîndu-se seama de ansamblul tabloului clinic.

Măsurarea iodemiei şi în special a iodului protidic, ocupă un loc decisiv ca probă biologică a hipertiroidismului.

În hipertiroidie *iodemia* creşte de la 9,2 γ% la femei şi 10 γ% la bărbaţi (cifre normale), pînă la 15,5 γ% şi mai mult, iar în urină pînă la dublul cantităţii normale, între 25 şi 75 γ pe zi.

O şi mai mare valoare pentru diagnostic are creşterea iodului tiroxinic, care ajunge la 8,5—16 γ% (în loc de 2,9—4,8 γ%, cît are un individ normal).

Iodocaptarea (determinată după 24 de ore de la administrarea I^{131}) este crescută în hipertiroidism, de la 25—30% (cifre normale), la 60—80%.

Ca *diagnostic diferenţial*, formele cardio-vasculare ale nevrozelor vegetative expun la confuzii cu stadiul iniţial şi cu formele fruste ale hipertiroidismului. În această categorie sînt cuprinse ceea ce întîlnim descris sub denumirea de eretism cardio-vascular, astenia neuro-circulatoare sau sindromul parabasedowian Labbé. În aceste cazuri domină scena clinică tulburările vegetative cardio-vasculare pe un fond nevrotic astenic la indivizi cu sistem nervos slab sau hiperexcitabil, dezechilibrat. Lipsesc tulburările metabolismului iodic, creşterea metabolismului bazal şi denutriţia.

De această categorie de bolnavi trebuie apropiaţi bolnavii cu nevroză cerebro-astenică, care prezintă tulburări vegetative ce simulează, la prima vedere, hipertiroidia. Spre deosebire de nevroza cardio-vasculară, aceşti bolnavi pot prezenta mari pierderi în greutate, dar nu tulburări ale metabolismului iodic, şi nici creşterea consumului de oxigen.

Hipertiroidia benignă se deosebeşte de boala Graves-Basedow, în primul rînd prin absenţa exoftalmiei, iar în al doilea rînd, prin slaba intensitate a simptomelor. Şi în aceste cazuri tabloul clinic este dominat de tulburările vegetative şi cortico-subcorticale.

Hipertiroidia benignă poate persista mulţi ani, luînd caracter de reactivitate de teren; se vindecă în majoritatea cazurilor, sau evoluează spre forma exoftalmică. În unele cazuri, diagnosticul diferenţial cu stadiul de început al bolii Graves-Basedow este foarte dificil.

Hipertiroidismul simptomatic trebuie citat de asemenea. Caracteristica importantă a hipertiroidismului simptomatic este apariţia şi evoluţia lui în decursul altor sindrome sau boli.

Un exemplu foarte caracteristic şi frecvent în acelaşi timp este al tuberculozei pulmonare cu fenomene de hipertiroidie.

Guşa hipertiroidizată este caracterizată prin apariţia sindromului la un vechi purtător de guşă, prin intensitatea tulburărilor cardio-vasculare şi prin absenţa exoftalmiei. Aceste cazuri sînt cunoscute în literatură sub denumirea de adenom toxic sau guşă basedowifiată.

Boala Graves-Basedow poate apărea de asemenea la un purtător de guşă. În astfel de cazuri tabloul simptomatic este cel obişnuit, cu excepţia preexistenţei hipertrofiei tiroidiene.

În numeroase cazuri acest diagnostic diferenţial este foarte dificil.

Se poate face un diagnostic diferenţial pe baza unuia sau altuia din simptomele hipertiroidiei exoftalmice: tahicardia, cu tahicardia paroxistică şi cu diverse boli cardio-vasculare însoţite de tahicardie sau cu intoxicaţii însoţite de tahicardie, ca: alcoolismul, tabagismul, cafeismul etc. Tremurătura din hipertiroidism trebuie diferenţiată de cea a bolnavilor cu sindrome sau boli neurologice, cum sînt boala Parkinson, etilismul cronic etc. În toate aceste cazuri vom ţine seama, nu de simptome izolate, ci de ansamblul clinic.

Prognosticul este determinat de forma clinică, de intensitatea dereglării cortico-subcorticale, de leziunile cardiace și hepatice sau de stadiul evolutiv. Cu cît boala evoluează mai de multă vreme, cu atît șansele unei recuperări integrale sînt mai scăzute.

Apariția semnelor de leziuni miocardice întunecă prognosticul, pentru că din acel moment bolnavul a devenit și purtătorul unei cardiopatii, care poate evolua independent de persistența sau dispariția hipertiroidismului.

O exoftalmie progresivă întunecă de asemenea prognosticul, dacă nu se intervine de urgență. Bolnavul este amenințat de oftalmopatia malignă.

Criza tireotoxică acută repetată sau cu intense manifestări nervoase amenință de fiecare dată viața bolnavului.

Etiologie. Este bine să distingem condițiile de apariție și agenții etiologici determinanți ai momentului clinic.

În prima categorie trebuie să diferențiem factori de vîrstă, sex și familie.

Frecvența hipertiroidismului la femei este bine cunoscută; proporția diferă, după autori, între 4 și 9 femei la 1 bărbat. S-a propus o medie de 4,5/1 între 10 și 45 de ani, 3/1 după 45 de ani și de 1/1 sub 10 ani. Statistica noastră personală ne-a indicat, în țara noastră, între 1936 și 1950, un raport de 5/1.

Frecvența la femei este și mai accentuată la pubertate și menopauză. Un număr de femei fac hipertiroidism după sarcină sau în timpul alăptării.

Distribuția frecvenței hipertiroidismului în raport cu vîrsta indică un maximum între 20 și 40 de ani, un minimum în copilărie și o scădere la bătrînețe, deși hipertiroidismul bătrînilor este insuficient cunoscut.

După C. I. Parhon, hipertiroidia este mai frecventă între 20 și 25 de ani.

Există, fără îndoială, un teren familial care intervine în apariția hipertiroidiei exoftalmice.

Factorii determinanți cei mai bine cunoscuți ai hipertiroidismului exoftalmic sînt emoțiile, suferințele morale și infecțiile, dintre care cel mai frecvent întîlnite sînt sifilisul, gripa și reumatismul.

Rolul traumatismelor psihice este predominant. El poate fi apreciat, cam la 80—90% din cazurile de îmbolnăvire, ca factor determinant.

Trebuie să admitem, în general, că orice factor capabil să tulbure mecanismul reglator cortico-subcortico-hipofizar al secreției tiroidiene și homeostazia hormonilor iodați poate face să apară boala Graves-Basedow.

Factorii etiologici pot provoca tulburări cu caracter funcțional sau lezional în centrii reglatori, dar totdeauna se produc modificări lezionale la periferie și în glanda tiroidă.

Morfopatologie. Tiroida este uniform mărită de volum, de culoare roșiatică asemănătoare cu a mușchiului, este friabilă și foarte sîngerîndă. Pe secțiune se disting septuri interlobulare și vezicule cu coloid.

Studiul microscopic arată modificări caracteristice ale epiteliului folicular, ale coloidului și ale țesutului interfolicular (fig. 128).

Epiteliul acinilor este hiperplazic, cu înmuguriri intrafoliculare foarte caracteristice; celulele epiteliale sînt voluminoase, cilindrice, înalte, cromofobe; nucleii sînt hipertrofici, cu cariokineze și un mare polimorfism.

Fig. 128 — Structura microscopică a tiroidei în hipertiroidia exoftalmică. Se observă acumularea de coloid produsă de iodul administrat preoperator; polimorfismul folicular, festonarea pereților foliculari, muguri intrafoliculari etc. (Col. Inst. Endocr.)

Scanned with OKEN Scanner

Coloidul este sărac în iod, fluid, inegal colorat.

Între foliculi apare o infiltraţie limfocitară, nodulară sau în bandă.

Inegal distribuite se găsesc de asemenea leziuni în diverse organe şi ţesuturi. Un loc deosebit îl ocupă, prin frecvenţa şi gravitatea lor, leziunile orbitare, miocardice şi hepatice.

În spaţiul retroocular al bolnavilor cu exoftalmie edematoasă se acumulează apă şi grăsime; muşchii externi oculari se edemaţiază şi se vacuolizează, pierzînd striaţia; în faza următoare apare o infiltraţie limfocitară a muşchilor, care se fragmentează şi se fibrozează.

În miocard apar leziuni ale fibrelor musculare şi ale vaselor coronare numai în stadiile înaintate de hipertiroidism. De regulă, leziunile sînt de ordin metabolic, legate de perturbarea metabolismului glucidic şi electrolitic în muşchiul cardiac.

Patogenie. În decursul timpului 2 teorii şi-au disputat patogenia hipertiroidismului: teoria nervoasă şi cea glandulară, fiecare din ele cu mai multe variante. Nici una din acestea nu explică complexitatea hipertiroidiei exoftalmice.

Teoria nervoasă s-a bazat pe hipertonia simpatică a bolii Graves-Basedow. Dar trebuie să observăm critic că este vorba de o amfotonie, existînd simptome care nu sînt datorite hipersimpaticotoniei, ca: creşterea consumului de oxigen, tulburările metabolismului iodic, la care putem adăuga faptul că efectele terapeuticii simpaticolitice au fost uneori nule sau trecătoare.

Dintre patogeniile glandulare citām îndeosebi pe cea tiroidiană şi, mai recent, pe cea hipofizară. Existenţa unei hiperfuncţii tiroidiene ca factor patogenic a fost introdusă, în 1886, de Moebius. Ea este susţinută de o serie de argumente: tabloul simptomatic al hipertiroidismului este opus aceluia din mixedem; tulburările metabolismului iodic şi ale consumului de oxigen sînt înlăturate prin tiroidectomie; o mare parte din simptome pot fi reproduse prin administrarea de tiroidă. Cu toate acestea, hipertiroidia singură nu poate explica apariţia bolii şi nici exoftalmia, sau unele tulburări vegetative.

Elementul de bază al patogeniei hipertiroidismului este perturbarea mecanismului reglator al secreţiei tiroidiene, care trece de pe planul unei secreţii echilibrate şi adaptate la necesităţile fiziologice, pe planul unei activităţi anarhice, neadaptate.

În această dereglare, locul prim îl ocupă hipertonia centrilor hipotalamici excitosecretori ai hormonului tireotrop, urmată de creşterea excreţiei acestuia. Cantitatea mărită de tireotrop produce o stimulare neadecvată a tiroidei.

În acest moment al lanţului patogenic intervine şi dispariţia inhibiţiei exercitate de tiroxină asupra secreţiei de tireotrop. Acest fenomen explică de ce în hipertiroidism, în special în cel exoftalmic, avem în acelaşi timp un exces de tireotrop şi de tiroxină.

Acest fenomen poate fi agravat şi de scăderea capacităţii de inactivare exercitată de tiroidă asupra hormonului tireotrop, deşi unele cercetări au arătat că tiroida basedowiană ar fi capabilă să inactiveze totuşi cantitatea mărită de tireotrop.

Studiul în timp al unui număr de hipertiroidieni ne-a arătat că se pot diferenţia în evoluţia bolii mai multe elemente de patogenie.

Într-o primă perioadă se produce o stare de hipertonie permanentă a centrilor vegetativi cortico-subcorticali, care face să apară, pe de o parte, o serie de tulburări vegetative periferice, iar pe de altă parte, să crească secreţia de tireotrop. În acest stadiu bolnavii prezintă tabloul unei nevroze vegetative care ar corespunde formei hipertiroidismului, denumit de Labbé parabasedow. În acest stadiu de nevroză vegetativă iodemia nu este crescută, iodocaptarea nu este modificată, iar metabolismul bazal este normal sau uşor crescut.

Dacă aceste condiţii patogenice de mediu continuă să acţioneze timp îndelungat şi cu suficientă intensitate, se produce o dereglare permanentă a mecanismului secreţiei diencefalo-hipofizare tireotrope, cu repercusiuni asupra tiroidei. Se constituie astfel hipertiroi-

dia, încep să apară fenomenele de tireotoxicoză prin acțiunea exercitată de excesul de tiroxină și de tireotrop asupra sistemului nervos central.

Acesta este stadiul neuro-hormonal al hipertiroidiei, în care, pe lîngă tulburările nevrotice ale stadiului precedent, apar fenomene de tireotoxicoză. Din acest moment tabloul simptomatic al hipertiroidismului exoftalmic sau benign este constituit. El poate fi redus prin tratament sau poate dispărea în cazurile benigne prin îndepărtarea spontană a factorilor de mediu patogenic.

De regulă, hipertiroidismul exoftalmic continuă să evolueze, fenomenele de tireotoxicoză cresc în intensitate, încep să apară leziuni viscerale. În acest fel se constituie stadiul visceropatic, în care tabloul clinic s-a îmbogățit cu numeroase simptome ale patologiei generale a diverselor organe.

Dacă hipertiroidismul exoftalmic își urmează cursul, se produce o adîncă perturbare a metabolismului și troficității țesuturilor. Apar osteoporoza, căderea dinților și a părului, amiotrofia. Este stadiul cașectic al bolii.

Această teorie neuro-hormonală a hipertiroidiei se acordă în cea mai mare măsură cu condițiile de apariție, cu evoluția și formele clinice ale acestei boli. În fond este reluată teoria nervoasă a bolii Graves-Basedow, care este completată prin componenta endocrină.

Din această patogenie rezultă că în hipertiroidism excesul de hormoni tiroidieni este secundar și nu primitiv, cu excepția cancerului tiroidian hiperhormonal și a unor adenoame solitare. Cu drept cuvînt trebuie să distingem patogenic, și corespunzător semeiologic, un sindrom neuro-hipofizar cu componentă cortico-subcorticală, și un sindrom de hipertiroidie care exprimă excesul de hormoni iodați și urmările lui tisulare (Șt. M. Milcu, 1949).

Tratament. Tratamentul hipertiroidiei este profilactic și curativ.

Profilaxia hipertiroidismului se rezumă, în linii mari, la înlăturarea factorilor patogeni, capabili să deregleze funcționarea normală a sistemului neuro-hipofizo-tisular, care asigură eutiroidia. Se recomandă: evitarea emoțiilor intense și prelungite, a suprasolicitărilor neuro-hormonale, corectarea patologiei endocrine capabile să deregleze endocrinia tiroidei, profilaxia și terapeutica bolilor infecțioase și a focarelor cronice inflamatoare cu tireotropism sau cu determinări diencefalice, profilaxia distrofiei endemice tireopate, care generează substratul morbid al gușii hipertiroidizate și eradicarea gușii nodulare.

Profilaxia hipertiroidismului capătă o importanță decisivă îndeosebi la indivizi purtători ai unei instabilități a sistemului neuro-endocrin care asigură homeostazia hormonilor tiroidieni.

Tratament curativ. În nici o boală endocrină n-a fost propusă o medicație atît de variată și de contradictorie ca în hipertiroidism.

Este inutilă enumerarea diverselor modalități terapeutice propuse în decursul timpului. Ne vom limita la expunerea unui tratament care are la bază o concepție unitară patogenică a bolii și care a fost verificat în practica noastră clinică.

În general, terapeutica hipertiroidismului exoftalmic trebuie să urmărească normalizarea mecanismului reglator neuro-umoral al secreției tiroidiene, dispariția tireotoxicozei și ameliorarea sau vindecarea tulburărilor viscerale sau metabolice, create prin evoluția și persistența îndelungată a bolii.

Pentru atingerea acestor obiective avem la îndemînă tratamentul medical, radioterapic și chirurgical.

Cele 3 modalități terapeutice nu trebuie aplicate obligatoriu izolat. Radioterapia și chirurgia glandei tiroide sînt aplicate totdeauna în strînsă legătură cu tratamentul medical.

Tratamentul medical cuprinde terapeutica ergonală (hormonală și vitaminică), antitiroidiană și de echilibrare nervoasă.

Baza tratamentului medical îl constituie un ansamblu de măsuri privitoare la condiţiile de viaţă, a căror aplicare constituie un regim de protecţie a bolnavului. Nu vom putea obţine reechilibrarea nervoasă, fără a izola bolnavul de factorii traumatizanţi neuro-psihici familiali şi profesionali.

Tratamentul trebuie început prin internare, repaus la pat şi psihoterapie susţinută. Se aplică medicaţia sedativă cu ajutorul luminalului (0,01—0,03 g de 2—6 ori pe zi), bromurilor (calciu bromat de preferinţă), cloralului etc. În unele cazuri recomandăm 10—14 zile de somnoterapie, largactil, serpasil etc.

Echilibrarea fizică a bolnavului se poate obţine printr-un complex de măsuri terapeutice: regim alimentar, opo- şi hormonoterapie, vitaminoterapie.

Este necesar ca hipertiroidianul să primească zilnic 4 000—6 000 de calorii, acoperite în primul rînd prin glucide. Ţinînd seama de bilanţul azotat negativ, este absolut necesară administrarea de proteine la un minimum de 1,5 g pe kilocorp.

Tratamentul cu hormoni şi vitamine se va aplica după caz. Dacă sînt semne de insuficienţă suprarenală, paratiroidiană, gonadică etc., se va administra medicaţia de suplinire sau stimulare a acestora.

La bolnavele cu insuficienţă ovariană se va administra extract lipidic de ovar sau foliculină, în dozele indicate de existenţa unei amenoree, oligo- sau hipomenoree, precum şi de intensitatea celorlalte semne ale insuficienţei ovariene.

Hormonii sau extractele se pot aplica ca o medicaţie nespecifică, ţinînd seama de acţiunea lor favorabilă în tulburările funcţionale sau metabolice. Astfel insulina şi epifiza pot fi administrate pentru acţiunea lor anabolică, pentru combaterea inapetenţei şi a pierderii în greutate.

Trebuie să acordăm o atenţie deosebită carenţei vitaminice provocate de un regim alimentar defectuos, de tulburări gastro-intestinale sau metabolice. Se va administra vitamină A în doze mari, pînă la 50 000 u.i. pe zi, vitamină B, 20—50 sau 100 mg la 2 zile, în injecţii, complexul B, acidul ascorbic etc.

Vom administra vitamină D numai bolnavilor cu fenomene de carenţă calcică, sau cu tetanie latentă.

Medicaţia de bază a tireotoxicozei o constituie tratamentul cu iod şi antitiroidiene de sinteză.

Iodul a fost reintrodus în tratamentul hipertiroidiei de Plummer, în 1923, ca medicament de bază, în pregătirea preoperatoare. Iodul poate fi întrebuinţat însă şi în tratamentul medical, după o posologie mai bine adaptată decît în deceniile precedente. Efectele iodoterapiei depind de saturaţia tiroidei bolnavului cu acest halogen, de durata tratamentului şi de cantitatea administrată.

Recomandăm soluţia Lugol forte (iod 1 g, iodură de potasiu 2 g, apă 20 ml), care conţine 60 mg de iod într-un ml sau în 12 picături. Experienţa clinică a arătat că doza minimă eficace este de 3 picături soluţie Lugol pe zi.

La bolnavii în comă tireotoxică, cu intoleranţă gastrică, cu ulcer, gastrită, duodenită etc. se poate administra iodul intravenos: 30 de picături soluţie Lugol în 20 ml hiposulfit de sodiu 20% sau în soluţie glucozată 10%. Se repetă administrarea, după situaţia clinică, de mai multe ori pe zi (2—6 ori).

Este necesar să reamintim că iodul stimulează glanda tiroidă, dacă se administrează mai puţin de 1,5 mg pe zi.

Tratamentul cu iod expune la un număr de accidente: aşa-zisul hipertiroidism iodic, rezistenţă şi intoleranţă la iod.

Hipertiroidismul iodic este îndoielnic. De fapt, este confundat cu intoleranţa la iod.

Scanned with OKEN Scanner

S-a susținut că bolnavii cu guși nodulare fac hipertiroidism iodic după o administrare prelungită. Apariția hipertiroidismului în aceste cazuri are o mare importanță teoretică și practică în profilaxia și tratamentul gușii endemice.

Fenomenele de iodism mai frecvente sînt următoarele: prurit, acnee, urticarie, edeme, hipertermie, angine, corize și redeșteptarea de focare infecțioase. În aceste cazuri suprimarea iodoterapiei a fost urmată de dispariția fenomenelor.

Iodul mai poate fi administrat și sub formă de iodură de potasiu, care conține 76,5% din acest metaloid. O picătură de soluție saturată corespunde la 6 picături de soluție Lugol.

Diiodotirozina conține de asemenea iod, în proporție de 58,7%. Se administrează 300—600 mg pe zi. Diiodotirozina este descompusă în cea mai mare parte în intestin, iar restul probabil în țesuturi. Cercetările făcute cu diiodotirozină radioactivă au arătat că iodul nehormonal crește în sînge după administrarea acestei substanțe.

Iodoterapia cu diiodotirozină are avantajul că este mai bine tolerată decît Lugolul, dar are și un număr de dezavantaje: cantitatea mai redusă de iod, este mai scumpă, efectele sînt mai lente, în unele cazuri putîndu-se agrava exoftalmia.

Mai pot fi discutate și alte substanțe conținînd iod, ca: iodoproteinele și tiroxina, dar indicația și posologia acestora este în studiu (iodoproteinele) sau rezervată tratamentului unor cazuri speciale (tiroxina). Din acest ultim punct de vedere se utilizează tiroxina în tratamentul formelor cu exoftalmie progresivă sau în combaterea accidentelor postoperatoare prin carență de hormoni iodați (1—3 mg pe zi).

În concluzie: tratamentul cu iod trebuie aplicat ținînd seama de principiul individualizării, al dozei minime necesare, al discontinuității și inversiunii efectului terapeutic. În grupa antitiroidienelor de sinteză sînt cuprinși derivați ai tioureei și ai sulfatiazolului. Primii sînt cei mai răspîndiți, sub formă de diverse combinații: metiltiouracil, propiltiouracil etc.

Tiouracilul este absorbit la nivelul intestinului și eliminat în proporție de 22—55% prin rinichi. Se fixează îndeosebi pe tiroidă, măduvă oaselor, ovare și hipofiză. Acțiunea lui este generală, cu predominanță tiroidiană, unde blochează sinteza tiroxinei.

Dozele administrate trebuie să fie suficient de mari pentru a bloca această sinteză, fără atingerea pragului toxic. Posologia medie este: pentru metiltiouracil, 600 mg pe zi administrat în 3 doze a 200 mg, iar pentru propiltiouracil, 300 mg în 24 de ore, cu repartizare tot în 3 doze.

Acestea sînt dozele de atac administrate pînă la reducerea tireotoxicozei, ceea ce se obține în medie după 20 de zile. Se trece apoi la doza de întreținere, care este de 200 mg de metiltiouracil și 100 mg propiltiouracil pe zi într-o administrare prelungită, care poate atinge 6—12 luni.

Sub acțiunea tiouracilului se produc remisiuni și în unele cazuri vindecări, dacă este corect administrat și încadrat într-un tratament complex.

În timpul administrării de tiouracil se poate observa agravarea exoftalmiei, creșterea gușii și apariția de fenomene toxice, ca: leucopenie, granulopenie, agranulocitoză, reacții febrile, urticarie, edeme etc. Agranulocitoza poate provoca moartea, dar această eventualitate nu depășește 0,5% din cazurile tratate.

Această posibilitate este redusă prin supravegherea bolnavului și instituirea unui tratament precoce cu antibiotice. Trebuie oprită administrarea de tiouracil dacă leucocitele scad sub 4 000, iar granulocitele sub 50% și dacă apare o angină sau o reacție febrilă.

Se recomandă controlul leucogramei săptămînal în prima lună de tratament. Se va renunța la tratamentul cu tiouracil de la primele semne de intoxicație. Respectînd această regulă și îndeosebi administrînd concomitent o medicație hepatotropă, ca vitamine din

Scanned with OKEN Scanner

complexul B, vitamina B_{12}, extracte hepatice şi un regim bogat în proteine şi glucide, noi nu am observat nici un caz de agranulocitoză sau fenomene toxice grave.

Tiouracilul este indicat la bolnavii cu iodorezistenţă, cu insuficienţă cardiacă, cu alergie iodică şi la cei cu tuberculoză.

Hepatita icterigenă, apărută în cursul unei forme clinice de hipertiroidie, nu constituie o contraindicaţie a chimioterapiei cu metil- sau propiltiouracil; la un număr de bolnavi am obţinut rezultate bune prin terapia hepatitei icterigene cu medicaţia obişnuită şi a hipertiroidismului cu tiouracil, diiodotirozină şi soluţie Lugol.

Tratamentul cu tiouracil la femeile gravide trebuie făcut cu mare prudenţă; preferăm în aceste cazuri iodoterapia. S-a recomandat tiouracilul şi în timpul sarcinii, sub controlul metabolismului bazal, pentru a evita hipertiroidia şi intoxicaţia fătului.

Experienţa clinică ne-a condus la adoptarea tratamentului antitiroidian mixt, cu iod şi tiouracil. Cele 2 medicamente acţionează sinergic, dar prin 2 mecanisme deosebite. Administrarea concomitentă a permis reducerea dozelor.

Noi administrăm pentru fiecare 100 mg tiouracil o picătură de Lugol. Acest tratament înlătură dezavantajele administrării izolate a celor 2 medicamente şi a dat rezultate deosebit de bune.

*

Tratamentul radioterapic a fost mult discutat, în privinţa eficacităţii sale. În ultimul deceniu a cedat locul tratamentului chirurgical, ale cărui posibilităţi şi rezultate sînt cu mult superioare, iar recent, iodului radioactiv.

Experienţa noastră ne-a condus la următoarele indicaţii ale radioterapiei în hipertiroidism: hipertiroidismul exoftalmic cu guşă mică sau moderată şi exoftalmie accentuată, forme fruste sau incipiente, cazurile în care bolnavul nu poate, din diverse motive personale, să urmeze tratamentul medical sau chirurgical, bineînţeles dacă forma clinică nu contraindică radioterapia; hipertiroidismul în copilărie, la pubertate şi adolescenţă.

În timpul radioterapiei bolnavii vor fi ţinuţi în repaus şi supuşi regimului de viaţă şi alimentar expus mai sus. În timpul primelor 5—6 şedinţe, tireotoxicoza se accentuează şi poate apărea o criză acută. Un criteriu de mare folos este evoluţia metabolismului bazal în decursul radioterapiei.

Radioterapia pe orbită şi cea hipofizară au fost recomandate recent în tratamentul exoftalmiei, fiind comunicate rezultate favorabile cu această metodă.

Iodul radioactiv a fost introdus recent în tratamentul hipertiroidismului. Prin fixarea lui electivă în tiroidă se realizează un fel de radioterapie internă. Se administrează bolnavului în medie, într-o singură priză, 20 milicurie de I^{131}, care echivalează cu 8 000 r. Cu acest procedeu se obţine o vindecare într-o proporţie de 70—80%. Dacă după 2—3 luni reapar semnele hipertiroidiei, se poate repeta administrarea de radioiod.

Iodul radioactiv este indicat în cazurile în care bolnavul refuză operaţia, la bolnavii în vîrstă, la purtătorii de leziuni cardiace cu decompensare, în recidivele postoperatoare.

Iodul radioactiv este contraindicat în gușile nodulare, în nefritele cronice şi la bolnavele sub 35—40 de ani, datorită faptului că radioiodul se fixează şi în ovare producînd leziuni ovulare cu consecinţe genetice posibile.

Tratament balneo-climatic. Cura climatică de altitudine, făcută mult timp, poate fi urmată de o vindecare a bolii Basedow. Ţinînd seama de eficacitatea medicaţiei antitiroidiene, trebuie să acordăm climatoterapiei rolul unui factor adjuvant.

Balneoterapia poate fi folosită de asemenea în hipertiroidism în staţiunile Vatra Dornei, Borsec etc. Într-un număr de cazuri, baia carbo-gazoasă produce o îmbunătăţire clinică şi metabolică a hipertiroidismului. În alte cazuri hipertiroidismul rămîne neinfluenţat, iar în formele acute ale bolii Basedow se produc agravări.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul chirurgical ocupă astăzi un rol important în terapeutica hipertiroidismului.

În ansamblul de factori care au ridicat chirurgia tiroidei la acest nivel înalt, un loc însemnat îl ocupă colaborarea medico-chirurgicală, introducerea obligatorie a pregătirii preoperatoare și utilizarea iodului ca medicație de bază.

Pregătirea preoperatoare se face totdeauna în spital, punînd bolnavul în repaus și aplicînd ansamblul măsurilor expuse în capitolul privitor la reechilibrarea nervoasă și ergonală. Apropierea chirurgului de bolnav, încrederea în reușita intervenției, atmosfera generală de liniște și speranță trebuie realizate în această perioadă.

Durata ei nu poate fi precizată: 15 zile în cazurile ușoare, 1—2 luni și mai mult în cazurile cu tireotoxicoză intensă, cu leziuni viscerale cardiace, renale și hepatice.

Iodul se administrează sub formă de soluție Lugol forte, pînă la maximum 15—20 de picături pe zi, în 3—4 reprize. Experiența ne-a arătat că nu se obțin efecte evidente cu doze mai mari. În același timp se dau: sedative (îndeosebi luminal, 0,20—0,30 g pe zi, bromuri, cloral), vitamină A și B, foliculină, testosteron, cortizon, extracte ovariene, după caz.

Dacă situația clinică necesită, se administrează soluție glucozată, cardiotonice, insulină etc. Momentul operator este ales de îndată ce metabolismul bazal a scăzut sub 30%, tahicardia sub 100, bolnavul a luat în greutate cel puțin 2—4 kg, agitația neuro-psihică a dispărut, iar exoftalmia s-a stabilizat.

Ultimul criteriu este deosebit de însemnat pentru a evita apariția exoftalmiei maligne progresive (Milcu).

Indicațiile operatoare se fac ținînd seama de un număr de factori care semnalizează intensitatea procesului tireotoxic, stadiul evolutiv și direcția lui ulterioară.

Tiroidectomia este contraindicată în cazurile în care condițiile momentului operator nu sînt îndeplinite, dacă bolnavul se află în asistolie, dacă exoftalmia este în evoluție sau foarte accentuată, cu tendință la oftalmopatie malignă, în cazurile fără pregătire preoperatoare.

Intervenția se face cu anestezie locală, după o preanestezie cu 1—2 fiole de dilauden și 0,20—0,40 g luminal, cu respectarea riguroasă a timpilor operatori bine stabiliți ai tiroidectomiei subtotale. Dacă operația a fost executată în bune condiții, cu o pregătire bine aplicată, bolnavul are un mers postoperator benign (fig. 129). Dacă pregătirea preoperatoare a fost insuficientă și intervenția se desfășoară în condiții improprii, putem asista la instalarea, în primele 10—24 de ore de la operație, a crizei postoperatoare tiroidiene. Dacă nu intervenim de urgență, fenomenele acestea evoluează în următoarele 2—3 zile, ducînd la moartea bolnavului.

O bolnavă înainte (*A*) și după operație (*B*). (Col. Inst. Endocr.)

Fig. 129 — Tratamentul chirurgical în hipertiroidismul exoftalmic.

Criza tiroidiană postoperatoare se manifestă prin: agitație motoare, neliniște, reapariția sau accentuarea tremurăturilor, tahi-

cardia depăşind 150/min., sudori profuze, diaree, fenomene de colaps, hipertermie pînă la 40° şi mai mult.

Criza tiroidiană postoperatoare dispare prin administrarea de iod sau tiroxină, prin transfuzie sau administrare de plasmă, soluţie glucozată şi soluţie cloruro-sodică izotonică, analgetice, comprese reci şi sedative. Rezultate deosebit de bune se obţin prin administrarea amestecului litic recomandat de Laborit.

Dar cel mai bun mijloc de luptă împotriva crizei tiroidiene acute este profilaxia ei, şi aceasta se face în special printr-o pregătire preoperatoare bună, prin alegerea momentului operator şi folosind o tehnică operatoare adecvată.

În perioada postoperatoare se pune îndeosebi problema tratamentului accidentelor posibile ale tiroidectomiei, îndeosebi a insuficienţei tiroidiene moderate, a spasmofiliei trecătoare, a modificărilor de voce şi a exoftalmiei.

Pentru toate acestea se va aplica tratamentul corespunzător. Problema cea mai grea este a exoftalmiei reziduale şi mai ales a celei care evoluează după tiroidectomie. Terapeutica acesteia este grea şi, în fond, nerezolvată . De aceea, în momentul de faţă al cunoştinţelor noastre, tratamentul profilactic al exoftalmiei este cu mult superior celui curativ. Noi facem profilaxia exoftalmiei ireductibile sau progresive prin indicaţia operatoare imediat ce apar semnele ei iniţiale, şi practicăm intervenţia operatoare numai cînd s-a obţinut stabilizarea exoftalmiei.

Rezultatele tratamentului chirurgical în boala Graves-Basedow sînt dintre cele mai bune.

Vindecările obţinute prin tratamentul chirurgical variază, după chirurg şi după epoca respectivă: astfel, Welti (1948) indică proporţia de 80—90%, Nikolaev (1951) 98—99%, iar în ţara noastră N. Hortolomei a obţinut 100% şi E. Angelescu, în Institutul de endocrinologie, 99%.

Tratamentul exoftalmiei este deseori neglijat în avantajul tireotoxicozei. Se poate diferenţia un tratament medical şi unul chirurgical.

Un prim act terapeutic este de ordin psihoterapic, absolut necesar la purtătorii de exoftalmie, mai ales dacă aceasta este în evoluţie. Se va recomanda protejarea ochilor prin ochelari coloraţi, care au avantajul de a înlătura şi complexul de inferioritate al acestor bolnavi; folosirea instilaţiilor cu sulfat de zinc sau de penicilină, dacă apar conjunctivite; aplicarea de comprese umede.

În exoftalmia malignă, ca şi în exoftalmiile evoluînd de mai mult de 3 ani cu stabilizare exoftalmometrică, este indicată intervenţia după procedeul Naffziger. După datele autorului, comunicate în 1957, acesta a operat, din 1930, 40 de cazuri, obţinînd ameliorarea şi chiar dispariţia exoftalmiei la majoritatea bolnavilor.

Considerînd în ansamblu terapeutica exoftalmiei, constatăm slaba eficacitate a mijloacelor de rezolvare şi incertitudinea care decurge din aceasta. De aici se evidenţiază marea importanţă a profilaxiei.

O ultimă problemă care trebuie discutată în tratamentul hipertiroidismului este aceea a alegerii modalităţii terapeutice pentru fiecare caz. Aceasta este, de fapt, problema fundamentală care se pune clinicianului şi de care depinde, în parte, rezolvarea cazului. Alegerea tratamentului indicat se va face cu discernămînt şi pe baza unui număr de criterii.

Tratamentul medical este indicat în formele fruste, la începutul bolii, în formele cu evoluţie lentă sau cu perioade de remisiune, în cazurile unde intervenţia operatoare nu poate fi executată (stări caşectice, asistolie ireductibilă ş.a.).

Este de asemenea indicat tratamentul pregătitor al tiroidectomiei, în ceea ce noi am numit perioada de început a pregătirii preoperatoare (faza I), spre deosebire de perioada care precedă imediat intervenţia (faza a II-a), care este cuprinsă în ultimele 10—15 zile ale perioadei de pregătire preoperatoare.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul radioterapic nu va fi recomandat decît excepţional, în cazurile cu exoftalmie foarte accentuată cu tendinţă la evoluţie şi cu o guşă mică, în formele fruste mai apropiate de hipertiroidia benignă decît de cea exoftalmică, sau în perioada postoperatoare, pentru reducerea fenomenelor de hipertiroidie restantă.

TIROIDITELE

Apariţia unui proces inflamator acut sau cronic, în tiroidă, dă naştere unei tiroidite, iar într-o guşă, unei strumite. În bună parte etiologia tiroiditelor, în special a celor cronice, nu este cunoscută. Pentru unele forme, cum sînt tiroidita Hashimoto sau de Quervain-Crile, este discutabilă natura lor inflamatoare.

TIROIDITELE NESUPURATIVE ACUTE SAU SUBACUTE

Frecvenţa tiroiditei nesupurative acute este de 0,5% din ansamblul tireopatiilor. Observaţiile noastre ne-au indicat o frecvenţă în jurul proporţiei de 1%.

Simptomatologie. Începutul unei tiroidite acute este semnalat prin: stare febrilă, nedepăşind, în majoritatea cazurilor, 38°, frisoane, cefalee, transpiraţii, stare de rău şi alte semne ale unei infecţii (tabelul VI).

Tabelul VI

Apariţia şi simptomatologia în 19 cazuri de tiroidită acută nesupurativă

	Vîrstă		Sex		Debut		Starea tiroidei preinfecţioase		Inflamaţii în organism		Disfonie	Disfagie	Febră		Recidive	Penicilinorezistente
	30—50	50—60	B	F	Insidios	Acut	Normală	Guşă	—	+	—	+	absentă	prezentă		
Numărul de cazuri	17	2	1	18	2	17	8	11	1	18	17	2	—	19	2	2

Bolnavul are senzaţia unei tensiuni şi constricţii crescînde în regiunea tiroidiană, cu dureri în glandă, iradiate în ceafă şi spate, dureri la înghiţit, jenă în vorbire, răguşeală şi limitarea mişcărilor gîtului, cu fixarea acestuia în anteflexie.

Tiroida este mărită de volum, turgescentă, foarte sensibilă la palpare. Numai rareori apare fixarea tiroidei în deglutiţie. Procesul inflamator cuprinde întreaga glandă în 2/3 din cazuri. Adenopatia cervicală este variabilă, după intensitatea şi durata procesului inflamator.

Examenele de laborator (tabelul VII) sînt de mare importanţă în diagnosticul diferenţial: viteza de sedimentare este crescută, ca şi γ-globulinele, apare inconstant leucocitoza şi uneori creşterea metabolismului bazal. Distribuţia acestor simptome este foarte variabilă, aşa cum o arată tabelul VI, care cuprinde frecvenţa lor la 19 bolnavi.

Tabelul VII

Examene de laborator

	Metabolismul bazal			Viteza de sedimentare a eritrocitelor		Leucograma	
	scăzut	normal	crescut	normală	crescută	normală	leucocitoză
Numărul de cazuri	2	7	8	2	17	15	4

În perioada de început iodul protidic poate fi crescut. Iodocaptarea este scăzută.

Evoluţie. O tiroidită nesupurativă, acută sau subacută, are în general un caracter benign, cu tendinţă la vindecare spontană după 4—6 luni. Începutul bolii este insidios, caracterizat prin absenţa fenomenelor locale şi predominanţa celor infecţioase de sistem.

Perioada următoare poate dura 2—8 săptămîni, după care începe regresiunea lentă a inflamaţiei, cu revenirea la eutiroidie, aşa cum o arată captarea radioiodului.

Pe baza cercetărilor făcute la 10 bolnavi cu ajutorul iodocaptării, al dozării iodului protidic şi al probei cu tireotrop, tiroidita nesupurativă evoluează în 4 stadii: de depresiune, de tranziţie, de compensaţie şi de remisiune.

Tiroidita nesupurativă, acută sau subacută, apare cel mai frecvent între 20 şi 50 de ani. Predomină la femei pînă la multiplul de 2—3 faţă de numărul de bărbaţi. În seria noastră, frecvenţa maximă a fost între 30 şi 50 de ani şi, după sex, 18 cazuri din totalul de 19 erau femei.

Diagnosticul. În faza incipientă cu simptome atenuate se face diagnosticul diferenţial cu laringita, faringita, amigdalita. Sindromul nevralgic cervical trebuie diferenţiat de celulita şi limfangita cervicală.

Apariţia unei hemoragii într-un adenom sau chist tiroidian se poate manifesta prin dureri în tiroidă, tumefacţia glandei, febră şi creşterea vitezei de sedimentare. Lipsesc însă leucocitoza, modificarea metabolismului bazal şi scăderea iodocaptării.

Etiologie. Tiroiditele acută şi subacută nesupurativă apar în bolile infecţioase, microbiene şi virotice. Au fost observate în: reumatism, febră tifoidă, pneumococii, septicemii streptococice şi stafilococice, în difterie, rujeolă, gripă etc.

Cu mare frecvenţă apar tiroiditele acute în afecţiunile căilor respiratoare superioare. Le-am observat, de asemenea, în infecţiile de focar faringo-amigdaliene, sau ca o complicaţie tiroidiană a unei faringo-amigdalite, şi în gripe, cu determinări laringo-traheale.

Nu există o infecţie izolată a tiroidei. În tiroidita nesupurativă acută sau subacută trebuie să existe totdeauna o infecţie generală sau inflamaţie localizată. Germenii pătrund în tiroidă, în primul rînd pe cale sanguină sau limfatică, şi în al doilea rînd, prin extensia de vecinătate a unei inflamaţii cervicale, sau în urma unui traumatism.

Morfopatologie. Leziunile tiroiditei acute sau subacute nesupurative sînt, în bună parte, comune oricărui proces inflamator acut: hiperemie, edem, infiltraţie difuză limfocitară cu penetraţie foliculară, scăderea coloidului, leziuni degenerative în celulele foliculare.

Tratament. *Profilaxia* unei tiroidite acute sau subacute nesupurative se face în cadrul profilaxiei şi mai ales al terapeuticii infecţiilor microbiene sau virotice cu tireotropism.

Tratamentul curativ. O dată apărută tiroidita, trebuie luate măsuri speciale de tratament.

Se recomandă, cel puţin în faza de stare, repausul la pat, comprese reci pe regiunea tiroidiană, administrarea de analgetice şi antibiotice. Nu totdeauna penicilina sau aureomicina dau rezultatele aşteptate. Este necesară administrarea penicilinei timp de cel puţin 10 zile, înainte de a conchide asupra ineficienţei acesteia. Antibioticele reduc durata bolii şi riscurile supuraţiei.

Administrarea metiltiouracilului în doză de 300 mg pe zi este urmată, la 2—3 zile, de o dispariţie a durerilor, dar cu persistenţa febrei.

Am folosit în cazurile penicilinorezistente salicilatul de sodiu, în doză de 8—10 g pe zi, obţinînd rezultate bune, ca şi prin administrarea de 5—8 g de sulfatiazol.

Mai recent s-au folosit ACTH şi cortizonul. Administrarea lor este urmată de o ameliorare rapidă a simptomelor locale şi generale, cu reducerea de volum a glandei. Efectele apar după 12—24 de ore.

Scanned with OKEN Scanner

Hormonul corticotrop este administrat în perioada de atac, la fiecare 6 ore cîte 25 mg, cu reducere în perioada de remisiune, progresiv, la 10 mg pe zi, în 2 administrări. Dacă eventual apare o exacerbare a simptomelor, se reia tratamentul după schema inițială.

Cortizonul se administrează în doză de 100—300 mg pe zi, în faza de atac, apoi se reduce la 25—50 mg pe zi în perioada de remisiune.

Radioterapia (100—150 r pe zi), pînă la doza totală de 1 000 r, a fost de asemenea folosită cu rezultate foarte bune. În convalescență recomandăm iodura de potasiu, 1 mg pe zi. Această medicație a fost utilizată în deceniile trecute de către C.I. Parhon în tratamentul fazei de stare a unei tiroidite nesupurative.

TIROIDITELE ACUTE SUPURATIVE

Tiroiditele acute supurative sînt caracterizate prin evoluția în tiroidă a unui proces inflamator acut spre supurație. Ele sînt tireopatii inflamatoare mult mai puțin frecvente decît formele nesupurative. Gușa nodulară este un factor predispozant. Poate apărea, în unele cazuri, ca o complicație a tiroiditei nesupurative.

Simptomatologie. Semeiologia tiroiditei supurative este, în cea mai mare parte, identică cu a tiroiditei acute nesupurative. Întregul tablou simptomatic, local și general, al sindromului infecțios este mai intens. Sindromul dureros tiroidian și paratiroidian atinge o mare intensitate; el este însoțit de disfonie și disfagie și de dureri intense în ceafă, în urechi și în regiunea occipitală.

Modificările leucogramei, ale vitezei de sedimentare, ale metabolismului bazal și ale iodocaptării sînt aceleași ca în tiroidita acută nesupurativă, cu o mai mare intensitate.

Evoluția unei tiroidite supurative este determinată de virulența agentului patogen, de localizarea într-un nodul sau de difuzarea în toată glanda. Abcesul tiroidian are tendința de a difuza peritiroidian, rareori observîndu-se cazuri de fistulizare.

Diagnostic. Nu totdeauna diagnosticul unei tiroidite supurative este ușor, așa cum ar părea după simptomatologie. Se pot face confuzii îndeosebi cu tumorile maligne ale gîtului și în special cu limfosarcomul, cu tiroidita fibroasă, cu gușa limfoidă și cu hemoragiile care pot apărea într-o gușă nodulară.

Pentru diagnosticul diferențial ne vom servi îndeosebi de semnele sindromului infecțios general și local, de sindromul algic cervico-occipital, de examenele de laborator și de examenul radiologic al regiunii cervicale anterioare, care în unele cazuri pune în evidență abcesul tiroidian.

Etiologie. Tiroidita supurativă este provocată, de cele mai multe ori, de infecțiile cu streptococi, stafilococi și pneumococi. Abcesul rece tuberculos este foarte rar.

Morfopatologie. Leziunile în tiroidita supurativă sînt caracterizate prin leziunile degenerative și necrotice ale parenchimului.

Leziunile necrotice ale țesutului tiroidian se găsesc în focarul supurației, iar cele degenerative, la periferia lui.

Tratamentul tiroiditei supurative este prin excelență chirurgical. Se incizează cu grijă, evitîndu-se însămînțarea în vecinătate, și se drenează abcesul. De obicei vindecarea se obține în primele săptămîni care urmează intervenției. Vindecarea este mai rapidă în supurațiile care au apărut într-un adenom.

În gușile supurate este necesară o strumectomie, pentru a evita o supurație în serie de lungă durată. Lobectomia este de asemenea indicată în abcesul rece tuberculos, după o pregătire prealabilă cu streptomicină și hidrazidă.

Administrarea de antibiotice și chimioterapice poate da, de asemenea, rezultate excelente în tratamentul tiroiditelor supurative, cu condiția de a fi instituită cît mai

Scanned with OKEN Scanner

precoce. Pentru a obţine rezultatele aşteptate, este necesar să se izoleze, în prealabil, germenul în cauză şi să se stabilească sensibilitatea sa la antibiotice.

Evident că formarea unui abces sau lipsa de răspuns la antibiotice impun intervenţia chirurgicală.

TIROIDITELE CRONICE

Tiroiditele cronice cuprind cel puţin 4 categorii anatomo-clinice: tiroidita cu celule gigante (De Quervain-Crile), tiroidita lemnoasă (Riedl), tiroidita limfomatoasă (Hashimoto) şi tiroiditele specifice cu germeni sau paraziţi cunoscuţi, cum sînt acelea provocate de bacilul Koch, de *Treponema pallidum* etc.

Fiecare categorie clinică citată are particularităţile ei etiologice, anatomopatologice, clinice şi terapeutice.

În toate formele de tiroidite cronice sîntem obligaţi să facem diagnosticul diferenţial cu cancerul tiroidian. Problema nu este uşor de rezolvat. Într-o lungă perioadă de timp diagnosticul diferenţial s-a făcut numai prin examenul anatomopatologic.

1. **Tiroidita cu celule gigante** *(De Quervain-Crile, tiroidita subacută).* Este o boală rară, care face trecerea între tiroiditele acute şi cele cronice.

Primele cazuri au fost descrise, în 1936, de De Quervain şi Giordanengo. O nouă serie de cazuri a fost comunicată de Crile, în anii 1946—1948.

Simptomatologie. Semnele locale şi cea mai mare parte a celor generale sînt identice cu ale tiroiditei acute nesupurative. Lipseşte însă adenopatia cervicală.

Viteza de sedimentare este crescută, leucograma normală, metabolismul bazal scăzut, iodocaptarea este foarte redusă sau chiar nulă, iar iodul protidic crescut.

Evoluţie. Boala durează cîteva luni şi se termină prin vindecare spontană sau prin trecerea într-o tiroidită cronică.

Este mai frecventă între 30 şi 40 de ani şi de 3 ori mai frecventă la femei decît la bărbaţi.

Etiologia tiroiditei subacute este necunoscută. Pare mai curînd de origine virotică, judecînd după apariţia ei frecventă în asociaţie cu afecţiunile virotice ale aparatului respirator.

Morfopatologie. Această boală este caracterizată prin apariţia în tiroidă a congestiei acute, a unui edem şi a infiltraţiei cu limfocite, polinucleare şi plasmocite, cu formare de foliculi epitelioizi şi de celule gigante, fără cazeificare.

Ţesutul de granulaţie cu celule gigante sinciţiale este caracteristic acestei forme, deşi aceste celule pot fi găsite şi în tiroidita Riedl, în cea limfoidă sau în guşa aşa-zisă simplă, cu evoluţie îndelungată.

Tratamentul medical nu dă rezultatele aşteptate. Sulfamidele, antibioticele, antitiroidienele, iodul nu vindecă această formă de tiroidită.

Cortizonul şi hidrocortizonul, corticotropul, administrate timp de 2 săptămîni, după schema indicată în terapia tiroiditei acute, dau rezultate bune. Se recomandă administrarea în continuare de tiroidă uscată, timp de 2—3 luni.

Dacă tratamentul medical nu dă rezultate în primele 2—3 săptămîni de aplicare, se recurge la radioterapie şi, excepţional, în caz de eşec al acesteia, la tiroidectomie.

Radioterapia dă cele mai bune rezultate. Ameliorarea după primele şedinţe este atît de considerabilă, încît poate servi ca un semn de confirmare a diagnosticului. O doză totală de 600— 2 000 r este suficientă, ea trebuind să fie cu atît mai intensă, cu cît fibroza este mai accentuată şi procesul evoluează de mai multă vreme.

Evoluţia tiroiditei este scurtată prin radioterapie, dar recidivele sînt relativ frecvente. În aceste cazuri, se repetă radioterapia.

Scanned with OKEN Scanner

2. **Tiroidita lemnoasă** *(Riedl)*. Este o formă de tiroidită tot atît de rară ca și cea cu celule gigante. Apare mai frecvent între 30 și 50 de ani.

Simptomatologia. Începutul este insidios și evoluția lentă. Tumefacția tiroidei este observată incidental de bolnav sau de medic. Cînd tiroidita s-a constituit, apar senzația de constricție locală, disfagie și disfonie, dispnee, dureri iradiate spre ceafă și urechi.

La început procesul este localizat într-un lob, apoi cuprinde întreaga glandă, care dă la palpare senzația unei bucăți de fier sau de rocă.

Starea generală este rareori modificată. În stadiile tardive pot apărea semne de hipotiroidie.

Semnele de laborator nu sînt concludente (iodocaptarea poate fi crescută sau normală).

Etiologia tiroiditei Riedl este necunoscută.

Morfopatologia este caracteristică pentru un proces inflamator cronic, deși s-a contestat, de unii autori, caracterul infecțios al acestei tiroidite.

Tiroida este înlocuită de o masă scleroasă, care face corp cu o capsulă îngroșată și aderentă la țesuturile vecine. În această masă fibroasă se găsesc insule de țesut tiroidian, foliculi aberanți cu coloid, cu o structură de-abia identificabilă, și o infiltrare cu limfocite.

Caracterul fibros, de sechelă, a făcut pe unii autori, printre care Wegelin, să susțină că tiroidita scleroasă Riedl este stadiul final al tiroiditei acute nesupurative.

Acest punct de vedere a fost reluat recent de Lewitt, care a susținut că tiroidita trece inițial printr-un stadiu de hiperplazie epitelială, urmat de infiltrație limfoidă și, în cele din urmă, de fibroză.

Tratamentul medical și roentgenterapic n-a dat rezultatele așteptate, iar cel hormonal cu corticosteroizi nu poate fi încă apreciat. În unele cazuri tiroida uscată, administrată în doze de 0,01—0,02 g pe zi, a făcut să regreseze gușa lemnoasă. Tiroidectomia este indicată, dar nu există un acord în ceea ce privește întinderea exerezei. Este totuși preferabil să se practice o tiroidectomie parțială, cu eliberarea traheei și a țesuturilor vecine.

Este recomandabil să administrăm, după schema de întreținere, tiroidă uscată în doză de 0,01—0,02 g pe zi.

3. **Tiroidita limfomatoasă** *(Hashimoto)*. Este una din formele cele mai caracteristice ale tiroiditelor cronice. Natura ei inflamatoare sau neinflamatoare este încă în discuție.

Unii autori consideră tiroidita limfomatoasă ca un stadiu de trecere spre tiroidita Riedl, în timp ce alții o consideră ca un proces degenerativ metabolic, propunînd, în consecință, termenul de tiroidoză limfadenoidă.

Tiroidita Hashimoto apare aproape exclusiv la femei, între 40 și 60 de ani, cu cea mai mare frecvență pe o gușă preexistentă. Este rară, atît în Uniunea Sovietică, cît și în țara noastră.

Simptomatologie. Începutul este insidios, și se caracterizează prin slaba intensitate sau absența fenomenelor generale și predominanța modificărilor locale. Gușa, care este stabilizată pentru o perioadă de timp, începe să crească difuz, este indoloră, moale și mobilă. Suprafața gușii este neregulată.

Semnele de compresiune sînt rare sau de slabă intensitate. Rareori tiroidita limfomatoasă se însoțește de creșterea vitezei de sedimentare și de leucocitoză.

Semnele de hipertiroidie sînt adeseori prezente în stadiul inițial, iar mixedemul, în cel tardiv.

Etiologia tiroiditei limfomatoase nu este clarificată.

Morfopatologia este caracterizată printr-o masivă infiltrație limfocitară difuză și foliculară. Apare, de asemenea, o creștere moderată a țesutului fibros. Foliculii tiroidieni sînt atrofici sau căptușiți cu celule purtătoare de leziuni degenerative. Unii foliculi sînt plini

cu celule intens colorate acidofil. În unele cazuri s-au observat leziuni asociate neoplazice.

Patogenia acestei tiroidite nu este clarificată. Cercetări recente susţin caracterul imunopatologic prin autoagresiune.

Tratamentul medical cu tiroidă uscată sau cu corticosteroizi are o eficienţă incertă. Asocierea lor pare a da rezultate mai bune.

Radioterapia în doză totală de 700—1 500 r. a dat rezultate bune, în unele cazuri, deşi pare nelogică, dacă ţinem seama de caracterul lezional al tiroiditei.

Tiroidectomia este indicată în cazurile roentgenrezistente, cu fenomene de compresiune accentuată sau asociate cu un cancer tiroidian.

Tiroidectomia în tiroidita Hashimoto expune la lezarea recurenţilor şi a paratiroidelor şi la apariţia unui mixedem postoperator, care pare a nu putea fi evitat în 60—70% din cazuri.

4. **Tiroiditele cronice specifice** sînt datorite unor leziuni provocate de localizarea tiroidiană, a unei infecţii tuberculoase, luetice sau parazitare (actinomicoză, tripanosomiază etc.).

În aceste cazuri, în tiroidă apar leziunile caracteristice ale tuberculozei cronice, fibrocazeoase, sau ale fibrozei nodulare luetice, sau ale fibrozei iritative parazitare.

Tiroida se tumefiază; volumul, consistenţa şi suprafaţa glandei se modifică, cu o intensitate şi distribuţie variabilă.

Tratamentul şi profilaxia acestor tiroidite se încadrează în profilaxia şi terapia corespunzătoare a tuberculozei, a sifilisului şi a parazitozelor.

TUMORILE MALIGNE ALE TIROIDEI

Tumorile maligne ale tiroidei sînt o formă rară a cancerului uman, provocînd moartea — după o statistică recentă a lui Werner — în 0,4% din totalul letalităţii canceroase.

Se admite în general o mai mare frecvenţă a cancerului tiroidei în zonele endemice de guşă.

Statistica secţiei de chirurgie a Institutului de endocrinologie indică, pe 1 200 de tiroidectomii, o incidenţă de 5% (E. Angelescu şi M. Augustin).

Simptomatologie. În stadiul incipient, semnele locale şi generale ale unei tumori maligne tiroidiene sînt foarte reduse sau nesemnificative. De cele mai multe ori găsim în tiroidă un nodul de volum redus, apărut insidios şi evoluînd uneori rapid, cu absenţa simptomelor locale, de vecinătate sau generale.

Într-un stadiu mai înaintat, cînd s-a produs invazia ţesuturilor vecine, se pot constata modificări la nivelul tiroidei şi al regiunii cervicale. Nodulul devine mai voluminos, este dur de cele mai multe ori, unul din lobii tiroidieni este invadat de neoplazie, tiroida este aderentă de zona cervicală vecină şi nu se mai deplasează cu deglutiţia; traheea este fixată de asemenea şi nu mai poate fi mobilizată; apar paralizii ale recurentului, modificări ale coardelor vocale şi devieri ale esofagului şi traheei; încep staza venoasă şi invazia ganglionilor limfatici cervicali.

Într-un stadiu şi mai avansat, întreaga regiune cervicală anterioară formează un bloc, staza venoasă se accentuează, apar uneori ulceraţia pielii şi tulburări accentuate în deglutiţie, fonaţie şi respiraţie.

În stadiul metastatic apar insule de celule neoplazice, cu deosebire în plămîni, în coloana vertebrală şi bazin.

Dinamica procesului neoplazic tiroidian ne conduce la diferenţierea a 3 stadii evolutive, cu o simptomatologie caracteristică; stadiul tiroidian, în care procesul este loca-

lizat sub forma nodulului solitar sau a lobitei; stadiul cervical, în care s-a produs invazia regiunilor vecine, şi stadiul de generalizare, în care apar metastazele (Şt. M. Milcu).

Diagnostic. În stadiul cervical şi metastatic nu există dificultăţi de diagnostic în ceea ce priveşte caracterul malign al unei tumori tiroidiene. În schimb, în stadiul nodular tiroidian dificultăţile sînt foarte mari. S-a afirmat de altfel, că în acest stadiu diagnosticul nu este posibil decît prin biopsie sau examenul piesei extirpate operator.

Pentru probabilitatea unei tumori maligne pledează apariţia solitară a unui nodul, evoluţia lui rapidă, fermitatea pînă la duritate şi apariţia rapidă a reacţiilor de vecinătate. Semnele sînt valabile şi pentru cancerizarea unei guşi lobare.

Sistematizarea posibilităţilor de diagnostic în tumorile maligne ale tiroidei a arătat că, într-un număr de cazuri, diagnosticul este ignorat clinic şi descoperit ulterior, la examenul anatomopatologic, aşa cum s-a întîmplat la 5% din bolnavii operaţi în Institutul de endocrinologie. În a doua categorie, diagnosticul clinic este ipotetic şi poate fi infirmat sau confirmat prin morfopatologia tumorii şi evoluţia ei ulterioară. Întîlnim această situaţie în guşile banale, care la un moment dat se malignizează. În sfîrşit, a treia posibilitate este a unui tablou clinic creat de tumoarea malignă, care corespunde de altfel stadiului cervical sau metastatic al cancerului tiroidian.

Tiroidita pretează la confuzii în stadiul cervical. Febra, durerile spontane şi provocate, localizate în glandă, nevralgiile cervicale, modificările hemogramei şi vitezei de sedimentare au o valoare deosebită în diagnosticul diferenţial.

O hemoragie într-un chist sau adenom tiroidian poate fi confundată cu o neoplazie. Apariţia bruscă, febra, absenţa adenopatiei cervicale şi dispariţia fenomenelor locale şi generale după un scurt interval de timp, pledează împotriva unei tumori maligne.

Adenopatiile cervicale de cauze diverse trebuie diferenţiate, în eventualitatea unei neoplazii tiroidiene în stadiu incipient sau cu evoluţie intratoracică, eventualitate frecventă în guşile cu această topografie.

Prognosticul cancerului tiroidian este dependent de gradul de malignitate, determinat, la rîndul său, de structura tumorii şi de intervenţia terapeutică în stadiul iniţial.

În stabilirea prognosticului trebuie să ţinem seama de evoluţia extrem de lentă a unor forme de cancer tiroidian, chiar dacă au apărut metastaze. S-au observat cazuri de supravieţuire după 10—20 de ani de la stabilirea diagnosticului şi extirparea unui adenom alveolar.

Sarcomul, cu toate varietăţile sale structurale, are un prognostic întunecat, ca şi unele forme de adenocarcinom cu celule mici sau gigante.

Evoluţie. Apariţia cancerului tiroidian este favorizată de anomaliile congenitale ale tiroidei, de acţiunea substanţelor guşogene şi de existenţa unei guşi endemice difuze sau mai ales nodulare.

Spre deosebire de alte tumori maligne, cancerul tiroidian este relativ frecvent la tineri înainte de pubertate, la pubertate şi în prima perioadă a maturităţii. Un nodul solitar, apărut brusc, cu evoluţie rapidă, în aceste perioade, trebuie suspectat de neoplasm.

Unele forme anatomopatologice sînt mai frecvente la o anumită vîrstă: adenocarcinomul papilar se întîlneşte pînă la 40 de ani, carcinomul cu celule gigante, mici sau scuamoase, este mai frecvent la bătrîni, iar adenocarcinomul folicular şi solid, între 20 şi 40 de ani.

Incidenţa tumorilor maligne tiroidiene atinge 0,5% la bolnavii cu boala Graves-Basedow; în statistica noastră, pe 200 de cazuri, frecvenţa a fost de 3% (Şt. M. Milcu, A. Babeş şi E. Angelescu); 2% la cei cu guşă hipertiroidizată, 3—10% la cei cu guşi nodulare şi 15—25% la purtătorii de noduli solitari.

Carcinomul este mai frecvent la bărbaţii purtători de guşă nodulară, decît la femei.

Scanned with OKEN Scanner

În formele maligne evoluţia este rapidă spre metastaze, caşexie şi insuficienţă respiratoare de tip obstructiv.

Morfopatologie. Tumorile cu malignitate redusă sînt adenomul metastaziant sau guşa coloidă metastaziantă (Langhans) şi cistadenomul papilar. Aceste tumori sînt bine diferenţiate şi au o evoluţie lentă.

Tumorile cu malignitate mijlocie sînt adenocarcinomul papilar alveolar şi cu celule Hürthle.

Tumorile cu malignitate ridicată sînt: carcinomul cu celule mici, cu celule gigante, carcinomul epidermoid, fibrosarcomul şi limfosarcomul.

Sînt acceptate următoarele criterii de malignitate: celule atipice, diferenţiere insuficientă, creştere invadantă prin capsula nodulului în vasele sanguine şi limfatice, apariţia de mitoze numeroase. Cel mai sigur criteriu de malignitate este invadarea capsulei şi îndeosebi pătrunderea în vase.

Adenocarcinomul papilar reprezintă singur 55% din totalul tumorilor maligne tiroidiene, iar peste vîrsta de 40 de ani, proporţia se ridică la 90%.

Tumoarea este mică, evoluează lent, de obicei într-un singur lob, nu are capsulă, se însoţeşte de adenopatie laterală cervicală. Metastazează rar prin vasele sanguine în schelet şi plămîni.

Adenocarcinomul papilar este format din cordoane epiteliale, cu ciucuri celulari şi conţine foarte puţin coloid.

Adenomul folicular şi alveolar este format din foliculi cu coloid şi celule hiperplazice, bogate în mitoze. Tumoarea are o malignitate moderată, invadează vasele şi dă metastaze în oase şi plămîni. Este mai frecventă între 40 şi 60 de ani.

Guşa metastaziantă, deşi este bine încapsulată, pătrunde în vase şi dă metastaze osoase.

Carcinomul Hürthle este format din mase compacte de celule colorate intens cu hematoxilină-eozină. Tumoarea creşte încet şi metastazează tîrziu.

Carcinomul cu celule mici este format din mase celulare compacte sau difuze. Celulele sînt mici şi întunecate, cu o mare capacitate de invazie.

Carcinomul cu celule gigante este extrem de malign. Rareori sînt depăşite 6 luni de supravieţuire de la identificarea lui clinică. Celulele sînt gigante şi multinucleate, înconjurate de numeroase vase. El invadează intens regiunea cervicală.

Carcinomul epidermoid se dezvoltă din resturile canalului tireoglos. Sarcomul tiroidian este asemănător cu tumorile de acest tip din alte ţesuturi.

Tratamentul cancerului tiroidian constă din tiroidectomie, urmată de radioterapie, sau din iradierea internă cu radioiod 131, fără excizie prealabilă.

În formele localizate la un singur lob se practică o lobectomie, iar în cele generalizate, o tiroidectomie totală.

Adenopatia cervicală impune şi extirparea ganglionilor limfatici latero-cervicali.

Roentgenterapia după tiroidectomie este adoptată de unii chirurgi şi recuzată de alţii. În realitate, cea mai mare parte a tumorilor tiroidei nu sînt radiosensibile. Adenocarcinomul papilar alveolar, carcinomul cu celule gigante şi fibrosarcomul aparţin acestei categorii.

Succesele terapiei cu radioiod depind de captarea acestuia în tumoare şi de sensibilitatea acesteia. Gradul de iodocaptare se determină în prealabil printr-o probă de fixare. Iodocaptarea într-o tumoare tiroidiană este direct proporţională cu apropierea ei de structura normală a tiroidei şi cu cantitatea de coloid.

Se administrează 100—300 milicurie de radioiod.

Indicaţiile selective ale terapiei cu iod radioactiv sînt: tumoarea inoperabilă, cu o bună capacitate de concentrare; cantitatea de radioiod necesară trebuie să nu depăşească

Scanned with OKEN Scanner

limitele siguranţei pentru restul organismului. O retenţie de 70%, după 96 de ore, este un bun indicator.

Aviditatea metastazelor pentru radioiod poate fi crescută prin administrarea prealabilă de hormon tireotrop sau de metiltiouracil în lunile care urmează tiroidectomiei.

În terapeutica metastazelor cu radioiod sînt necesare doze cuprinse între 100 şi 1 000 milicurie. Ritmul de administrare este de 100 milicurie la fiecare 2 luni, pînă cînd se ajunge la dispariţia iodocaptării.

PARATIROIDA

INTRODUCERE ÎN PATOLOGIA PARATIROIDEI

Patologia paratiroidei se rezumă la 2 boli: tetania şi osteoza paratiroidiană — care se situează polar ca patogenie şi substrat.

Tabloul clinic al acestor 2 boli se suprapune hipo- sau hiperparatiroidismului experimental cu o mare fidelitate.

Marele număr de semne şi simptome umorale din aceste boli dau criterii dintre cele mai sigure în diagnostic şi tratament.

Se poate considera tetania şi osteoza paratiroidiană ca bine consolidate în nosografia endocrinopatiilor.

NOŢIUNI DE MORFOLOGIE ŞI DE FIZIOLOGIE

Aproximativ 90% din oameni au 2 paratiroide superioare şi 2 inferioare.

Paratiroidele superioare sînt aşezate posterior faţă de joncţiunea dintre esofag şi laringe, la nivelul extremităţii inferioare a cartilajului cricoid.

Cele 2 paratiroide inferioare sînt aşezate la polul inferior al lobilor tiroidieni, în strînsă legătură cu artera tiroidiană inferioară. Glandele paratiroide sînt situate în afara capsulei tiroidiene.

În aproximativ 10% din cazuri se găsesc paratiroide aberante în interiorul tiroidei, în timus, în ţesutul conjunctiv de la baza gîtului şi, cel mai frecvent, în mediastin.

Paratiroidele sînt irigate abundent de ramuri care îşi au originea, în majoritatea lor, în artera tiroidiană inferioară. Venele paratiroide sînt colectate de reţeaua venoasă tiroidiană. Circulaţia limfatică este comună cu a tiroidei şi timusului.

Paratiroidele primesc inervaţia din ganglionii simpatici cervicali superior şi mijlociu, din reţeaua nervoasă tiroidiană şi din laringeul superior (inervaţia parasimpatică).

Paratiroidele au o structură tipic endocrină. Sînt constituite din cordoane celulare, separate de ţesut conjunctiv şi de sinusoide. Se diferenţiază 2 feluri de celule, principale şi oxifile. Celulele principale au un diametru de 6—8 μ, o protoplasmă palidă, şi sînt dispuse în jurul vaselor sau în foliculi care conţin coloid. Celulele oxifile sînt ceva mai mari, cu un diametru de 11—14 μ, nu conţin glicogen, au granulaţii eozinofile şi un nucleu hipercromatic. Pînă la pubertate, paratiroidele sînt formate numai din celule principale.

Hormonul paratiroidian. Paratiroidele secretă un singur hormon, care reglează metabolismul fosfo-calcic. Este un proteohormon cu 2 componente, de greutate moleculară diferită: una de 15 000—25 000 şi cealaltă de 500 000—1 000 000.

Activitatea parathormonului se măsoară în unităţi hipercalcemiante. Unitatea este definită ca fiind 1/100 parte din cantitatea necesară pentru a creşte calcemia cu 1 mg%, după 16—18 ore de la administrare, la un cîine de 8—16 kg.

Parathormonul asigură în organism homeostazia calciului şi a fosforului. După administrarea de parathormon se produce o creştere a eliminării urinare de fosfor şi de calciu, paralel cu o creştere a calcemiei, a fosfatemiei şi o descreştere a fosforului anorganic.

Modificări diametral opuse se observă după extirparea paratiroidelor.

Parathormonul nu influenţează absorbţia intestinală a calciului şi a fosforului, spre deosebire de vitamina D_2.

Administrarea prelungită de parathormon sau secreţia lui în exces la bolnavii cu adenom paratiroidian este urmată de: osteoporoză, osteită fibroasă, calculoză renală, calcificări arteriale etc., ilustrate în toată complexitatea lor, în boala Recklinghausen.

În explicarea mecanismului de acţiune a parathormonului, s-a propus într-o primă perioadă acţiunea primară pe schelet, iar mai recent, acţiunea pe diureza fosfocalcică.

Argumentele care susţin acţiunea primitiv tisulară a parathormonului sînt de ordin histologic. Se observă în oase o proliferare de osteoclaşti şi o topire a substratului protidic, aşa cum o demonstrează creşterea muco-proteinelor în ser, după administrarea de hormon paratiroidian la animale.

Împotriva unei acţiuni exclusiv osoase pledează faptul că nu toţi bolnavii cu tumori paratiroidiene prezintă decalcificări: fosforul anorganic este scăzut, deşi ar trebui să fie crescut, prin eliberarea lui din legăturile cu calciul.

Intervenţia primară şi principală a parathormonului pe diureza fosfocalcică cu hipercalciurie secundară a fost susţinută de Albright şi de colaboratorii săi.

Intervenţia rinichiului este susţinută de următoarele fapte: parathormonul inhibează reabsorbţia fosforului la nivelul tubilor renali (Harrison); hipercalcemia nu apare la animalele cu nefrectomie bilaterală; la bolnavii cu insuficienţă renală, parathormonul nu produce hipercalcemie. De fapt, parathormonul acţionează asupra scheletului, ca şi asupra diurezei fosforului anorganic.

Administrarea în cantităţi mari de parathormon conduce la insuficienţă renală, calculoză, anurie, acidoză, deshidratare, hemoconcentraţie şi colaps, cu moartea animalelor.

Administrarea cronică a parathormonului conduce la apariţia unor calcificări aproape generalizate în vase, rinichi, plămîni, mucoasa gastrică etc.

Reglarea endocriniei paratiroidelor se face pe cale umorală, prin chemorecepţie. Scăderea calcemiei sau creşterea ei, creşte, respectiv scade, secreţia hormonului paratiroidian.

Hipertrofia şi hiperplazia paratiroidelor în toate stările morbide (osteomalacie, rahitism, sarcină etc.), caracterizate prin deperdiţie de calciu, utilizare excesivă sau insuficienţa alimentară a calciului, pledează pentru acest mecanism.

Rezultă deci că paratiroida intervine în homeostazia calciului şi a fosforului.

Secreţia de parathormon este stimulată de hipocalcemie şi de hiperfosfatemie şi este inhibată de hipercalcemie sau de hipofosfatemie (acţiuni care intervin numai în cazul unei calcemii normale).

Testele de explorare a tonusului funcţional paratiroidian sînt inspirate de intervenţia parathormonului în metabolismul fosforului şi al calciului.

Cercetări recente ale şcolii sovietice de fiziologie au arătat intervenţia reglării nervoase cortico-subcorticale a secreţiei paratiroidelor şi influenţa exercitată de parathormon asupra probelor de excitaţie şi inhibiţie (N. F. Baranova).

În ţara noastră s-a arătat de asemenea rolul sistemului nervos central în secreţia şi farmacodinamia hormului paratiroidian, de către Benetato.

MIJLOACE DE DIAGNOSTIC ÎN PATOLOGIA PARATIROIDEI

Semeiologia paratiroidelor cuprinde semnele clinice şi cele de laborator. Semnele clinice sînt expresia modificărilor tisulare provocate de excesul sau minusul de parathormon.

Tumorile paratiroidiene au dimensiuni reduse, ele fiind accesibile numai explorării chirurgicale.

Examenul radiologic al scheletului şi al rinichiului sînt indispensabile în diagnosticul osteozei paratiroidiene. Cu ajutorul lor se evidenţiază decalcificarea, chisturile, calusurile vicioase, calculii renali. Determinarea calcemiei, a fosfatemiei, a calciuriei şi fosfaturiei; eliminările fecale fosfo-calcice sau bilanţul calcic sînt aplicabile, după indicaţiile cazului sau după posibilităţile tehnice. Sensul modificărilor biochimice constituie un argument hotărîtor pentru a susţine hiper- sau hipoparatiroidismul şi a-l diferenţia de sindromele metabolice fosfo-calcice.

Calcemia normală este de 10 mg la 100 ml ser; calciul sanguin are o fracţie neionizată, legată de proteine, care reprezintă 40—45% din calciul total; fracţiunea ionizată este singura activă şi ea este reglată de hormonul paratiroidian.

Rezultă că pentru a dobîndi valori informative, este necesar să dozăm calciul ionizat, făcînd în acelaşi timp cu calcemia şi dozarea proteinelor totale şi aplicînd formula McLean şi Hastings:

$$\frac{(Ca^{++})\ (Prot^{--})}{(Ca\ Prot)} = 10^{-2,22} \text{ la temperatura de } 25°, \text{ pH } 7,35$$

În hiperparatiroidism calcemia este cuprinsă între 11 şi 20 mg%, iar în hipoparatiroidism, între 4 şi 7 mg%.

Fosforul anorganic în serul omului adult este în concentraţia medie de 3,5 mg%. Fosforul anorganic este în totalitate ionizat şi este controlat de parathormon. În hiperparatiroidism fosforemia poate ajunge pînă la 2—2,5 mg%; în hipoparatiroidism ea ajunge la adulţi pînă la 6 mg%, iar la copii chiar la 12 mg %.

Proteinele totale la 100 ml ser sînt de 7 g, cu un calciu ionizat corespunzător de 4 mg. Fosfataza alcalină la adulţi este de 3—5 unităţi Bodanski, iar la copii, pînă la 12. Fosfataza alcalină are valoare de diagnostic numai în absenţa leziunilor hepatice.

Fosfataza alcalină este crescută numai în hiperparatiroidismul cu leziuni osoase.

Pentru prima măsurare a calciuriei se utilizează *testul Sulkovici*. Se utilizează urina din 24 de ore, din care se iau 5 ml şi se amestecă cu 2 ml din reactivul Sulkovici, compus din acid oxalic 2,5 g, oxalat de amoniu 2,5 g, acid acetic glacial 5 ml şi apă distilată *ad* 150 ml; se produce, în 3—30 de secunde, un precipitat, a cărui intensitate poate fi notată de la 0 la 4. Cifra 0 înseamnă mai puţin de 7,5 mg%, iar cifrele 3—4, mai mult de 10,5 mg%.

Testul Sulkovici se utilizează în diagnosticul tetaniei prin hipocalcemie, în osteoza paratiroidiană, în calculoza renală (în care se suspectează o hipercalcemie) etc.

Eliminarea calciului prin urină necesită o examinare de 3—6 zile; urina este colectată pe perioade de 24 de ore, iar regimul alimentar standard este compus astfel, încît calciuria în 24 de ore, datorită numai conţinutului calcic alimentar, să fie de 125 mg.

În osteoza paratiroidiană această eliminare este de 3—5 ori mai mare.

Ca un criteriu de orientare în aprecierea acestui bilanţ fosfo-calcic, trebuie să reţinem că la fiecare 15 g de azot există 1 g de fosfor şi pentru 2 g de calciu, 1 g de fosfor.

Bilanţul fosfo-calcic este de mare utilitate în diagnosticul şi studiul sindromelor metabolice fosfo-calcice: hiperparatiroidism, hipoparatiroidism, pseudohiperparatiroidism şi toată gama patologiei osoase în care se produce o deperdiţie de calciu.

Testul fosfaturiei provocate de parathormon (Ellsworth-Howard). Se determină fosforul urinar în fiecare oră, timp de 3 ore. Se repetă dozarea după administrarea de 200 unităţi parathormon intravenos.

La omul normal fosforul urinar creşte de 5—6 ori, de 9—10 ori la cei cu hipoparatiroidie de origine glandulară şi de 2 ori la cei cu pseudohipoparatiroidie.

Testul de toleranţă calcică este bazat pe relaţia antagonistă dintre nivelul calcemiei şi secreţia de parathormon la individul normal şi absenţa acestei relaţii la bolnavii cu hipo- sau hiperparatiroidie. Fosforul anorganic din ser şi urină sînt folosiţi ca indicatori.

Testul se execută, în linii generale, în felul următor: bolnavul este supus la un regim standard timp de 2 zile; se colectează urina din 24 de ore; în ziua a doua se administrează în perfuzie intravenoasă 15 mg de calciu; se determină în sînge: calciul, fosforul anorganic şi proteinele totale; se determină şi fosforul în urina din 24 de ore.

La omul cu paratiroide ortofuncţionale se produce o creştere a fosforului anorganic din ser şi o scădere a celui urinar; la indivizii cu tulburări paratiroidiene, modificările sînt de sens opus sau de slabă intensitate.

Testul carenţei de fosfor (propus de Reifenstein) este bazat pe faptul că scăderea fosforului sanguin, fără scăderea calciului, este urmată de o scădere a secreţiei de parathormon. Fenomenul apare numai la indivizii normali, în timp ce la cei cu paratiroide patologice el nu se produce. Calciul şi fosforul sanguin, ca şi fosforul urinar, sînt folosiţi ca indicatori.

Bolnavul trebuie să urmeze timp de 3—6 zile un regim standard, redus în fosfor şi normal în calciu. Determinările biochimice menţionate sînt executate înaintea testării, la mijlocul şi la sfîrşitul perioadei de 6 zile.

La indivizii normali nu se produce nici o modificare a calcemiei şi a fosforemiei, sau are loc o creştere a ultimei; în schimb apare o reducere intensă a fosfaturiei.

La bolnavii cu hiperparatiroidism creşte moderat calcemia, scade fosforemia şi nu se modifică fosfaturia lor excesivă.

Testul este indicat în diagnosticul hiperparatiroidismului.

TETANIA PARATIROIDIANĂ

Primele descrieri clinice ale tetaniei au fost făcute de diverşi autori, în prima jumătate a secolului al XIX-lea. Denumirea de tetanie a fost dată de Corvisart, în 1850.

Descoperirea de către Collip, în 1925, a hormonului metabolic al paratiroidelor — parathormonul — şi corectarea tuturor fenomenelor consecutive extirpării paratiroidelor,

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 130 — Mîna de mamoş la o bolnavă cu tetanie paratiroidiană (semnul Trousseau). (Col. personală.)

prin administrarea acestui hormon, au consolidat existenţa tetaniei prin insuficienţa paratiroidiană şi au clarificat patogenia acestui sindrom.

În tetania paratiroidiană rolul sistemului nervos central este considerabil.

Simptomatologie. Cele mai numeroase semne ale tetaniei paratiroidiene sînt legate de existenţa, în grade diferite de intensitate şi de extensie, a hiperexcitabilităţii neuro-musculare. Datorită acestei hiperexcitabilităţi apar contracţii tonice în teritorii mai mult sau mai puţin întinse, tulburări de sensibilitate periferică, tulburări vegetative şi ale activităţii nervoase superioare.

Alături de această grupă de simptome, se pot culege numeroase alte semne datorite tulburărilor viscerale şi metabolice.

Tulburări motoare. Contracţiile tetanice sînt localizate mai ales la extremităţile distale ale membrelor superioare şi inferioare. Cel mai frecvent tip de contracţie apare la mîini, realizînd ceea ce s-a numit „mîna de mamoş“ (fig. 130), prin asemănarea cu modelarea mîinii mamoşului în tactul uterin. Înfăţişarea mîinii de mamoş este căpătat prin: flexia falangelor prime în articulaţia metacarpo-falangiană, uşoară extensie a falangelor II şi III, extensia falangelor degetului mare, cu adducţia lui forţată pînă la atingerea feţei palmare a celorlalte degete. În acelaşi timp mîna, în ansamblu, este în extensie, antebraţul în semiflexie, iar braţul în adducţie.

Contracţia mîinii poate lua şi altă înfăţişare, mai puţin tipică, fie cu flexia completă a degetelor, care iau aspectul de gheară, fie cu extensia lor forţată.

La membrele inferioare se pot observa extensia şi adducţia coapsei şi a gambei, cu flexia labei piciorului şi a degetelor. Contracţia membrelor inferioare se observă mai frecvent în spasmofilia infantilă.

La trunchi, spasmele se pot localiza mai rar la musculatura extensoare a coloanei vertebrale, mai frecvent la muşchii inspiratori şi diafragm.

Nici musculatura mimicii nu este cruţată. De preferinţă intră în contractura tetanică muşchiul frontal, producînd încreţirea frunţii, şi orbicularul buzelor, dînd gurii o înfăţişare de bot de peşte, realizată prin strîngerea buzelor şi împingerea lor înainte.

Foarte rar spasmele se localizează în musculatura globilor oculari, a limbii şi laringelui. Totuşi, ultima localizare apare uneori frecvent la copii.

Contractura tetanică poate apărea şi în musculatura viscerală, şi anume în muşchii inimii, în stomac şi intestin. Astfel, datorită contracţiilor gastrice pot apărea vărsături în timpul accesului tetanic sau poate apărea aşa-numitul stomac în ceas de nisip, datorită spasmului musculaturii circulare.

Musculatura vaselor poate intra de asemenea în contractură; ca urmare a vasoconstricţiei, pielea bolnavului este palidă, apare senzaţia de deget îngheţat sau diferite alte parestezii, la care participă de altfel şi spasmul musculaturii striate.

Tulburărilor de motricitate ale tetaniei le aparţin şi contracţiile spontane fibrilare sau fasciculare, mai mult sau mai puţin întinse şi intense ale musculaturii feţei şi extremităţilor.

Criza motoare are, pe un fond comun, o înfăţişare deosebită la adult şi la copil. Astfel, spasmul respirator este mai frecvent la copil şi mai rar la adult, la acesta putînd

apărea totuşi formele grave ale tetanici, îndeosebi în cea postoperatoare. Spasmul laringelui şi al diafragmului poate atinge o asemenea intensitate la copii, încît poate provoca moartea prin asfixie. De asemenea, durerea care însoţeşte spasmele este mai frecventă la copii.

Criza motoare tetanică poate fi provocată de emoţii, de traumatisme, de frig, de infecţii şi intoxicaţii, de oboseală musculară, uneori chiar de mişcări mai bruşte.

În unele cazuri pot apărea la tetanici nu numai contracţii spastice, dar şi mişcări clonice, luînd uneori aspectul unei crize de epilepsie. Parhon şi Urechia au descris cazuri de asociere a epilepsiei cu tetania.

Tulburările motoare tetanice au o expresie semeiologică binecunoscută astăzi, manifestată într-o serie de semne care servesc la stabilirea diagnosticului. Semnul Chvostek, Weiss, Trousseau sînt dintre cele mai cunoscute. Ele se obţin prin practicarea unor manevre bazate pe hiperexcitabilitatea neuro-musculară la excitaţii mecanice.

Semnul Chvostek se obţine prin percuţia regiunii laterale a feţei, pe mijlocul unei linii care uneşte antitragusul cu comisura labială. Prin această manevră se excită ramura inferioară a facialului. Ca urmare apare contracţia izolată sau generală a ridicătorului buzei superioare, a ridicătorului aripii nasului şi a orbicularului. Pentru că valoarea semeiologică a semnului este diferită dacă apare contracţia celor 3 muşchi sau numai a unuia dintre ei, se notează semnul Chvostek în 3 grade, şi anume gradul I dacă se obţine numai contractura ridicătorului buzei superioare, gradul al II-lea dacă, pe lîngă acesta, se contractă şi ridicătorul aripii nasului, gradul al III-lea dacă contracţia cuprinde în plus şi orbicularul.

Numai semnul Chvostek de gradul al II-lea şi al III-lea are o valoare semeiologică pentru diagnosticul tetaniei. Considerarea semnului de gradul I ca indicator de tetanie a stîrnit în trecut multe discuţii asupra valorii în general a acestui semn, care la această intensitate poate fi un indicator de spasmofilie de altă origine decît paratiroidiană.

Contracţia orbicularului prin percuţia coadei sprîncenei constituie *semnul Weiss*. *Semnul Trousseau* se obţine prin comprimarea fasciculului vasculo-nervos al braţului printr-o manevră oarecare; de obicei se aplică manşeta aparatului de măsurat tensiunea arterială. Ca urmare a excitaţiei mecanice a nervilor median, radial şi cubital apare mîna de mamoş.

Prin această manevră se produce un spasm al musculaturii vaselor şi uneori o secreţie sudorală cu dureri sau senzaţie insuportabilă de amorţeli şi furnicături.

În tetania subacută sau acută, manevra semnului *Trousseau* poate provoca un acces generalizat de tetanie.

Mai puţin cunoscut şi cercetat este semnul Lust. Prin percuţia nervului sciatic poplitеu extern la nivelul gîtului peroneului se obţine la tetanici o flexie dorsală şi abducţia labei piciorului.

Pe lîngă semnele de mai sus, care exprimă hiperexcitabilitatea mecanică, există alte 2 semne care sînt legate de hiperexcitabilitatea electrică: semnul Erb şi cronaxia crescută. Semnul Erb se obţine prin excitarea cu un curent galvanic a unui nerv motor. Apariţia unei contracţii la deschiderea curentului, care are o intensitate mai mică de 5 miliamperi, este patognomonică pentru tetanici.

Creşterea cronaxiei şi scăderea reobazei sînt de asemenea caracteristice pentru starea funcţională a sistemului nervos. Hiperexcitabilitatea mecanică şi electrică se observă nu numai la nervii motori, dar şi la cei senzitivi. Percuţia unui nerv senzitiv dă naştere unei dureri sau parestezii.

Examenul electroencefalografic pune în evidenţă apariţia de unde lente, uniform distribuite sau intermitente. Aceste modificări dispar după compensarea tetaniei şi sînt exagerate prin hiperventilaţie.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburări senzitive. Tulburările motoare ale tetaniei se pot asocia cu *tulburări senzitive* care precedă criza spastică, sau pot fi singura expresie a tetaniei existente şi, prin aceasta, ele capătă o importanţă semeiologică deosebită. Este vorba, bineînţeles, de semne subiective. Bolnavul are senzaţia de amorţeală, de furnicături, de arsuri în extremităţi.

În tetanie există un dezechilibru al proceselor de excitaţie şi inhibiţie, cu predominanţa excitaţiei. Rezultă deci că hiperexcitabilitatea nervilor periferici este de fapt expresia unei hiperexcitabilităţi crescute a sistemului nervos central.

În lumina acestui ultim fapt trebuie considerate şi tulburările vegetative, cărora mult timp li s-a acordat o autonomie.

Unul din cele mai caracteristice şi constante simptome ale crizei tetanice este hipertermia. Temperatura poate creşte pînă la 38,5°.

Între accese se observă, în unele cazuri, o stare subfebrilă.

Au fost descrise de asemenea tulburări vasomotoare, de sudoraţie şi edeme ale feţei sau extremităţilor. Bolnavii sînt extrem de sensibili la frig şi fac cu uşurinţă degerături.

Tulburări viscerale. Expresia semeiologică a tulburărilor care apar în funcţia diverselor organe este destul de bogată. Ea ne arată în ce măsură, prin interesarea sistemului nervos central şi periferic, este tulburată activitatea normală a întregului organism.

Tetania respiratoare a fost în cea mai mare parte descrisă în capitolul referitor la spasticitatea musculaturii respiratoare. Reamintim spasmul laringelui, al diafragmului, al musculaturii inspiratoare şi bronşice, care pot pune în pericol viaţa bolnavului.

Tetania respiratoare se manifestă în criza motoare prin polipnee, iar între accese, prin senzaţia permanentă de lipsă de aer.

Aparatul cardio-vascular este comparativ mai puţin interesat. S-au descris, pe lîngă existenţa vasoconstricţiei spastice, tahicardii şi modificări electrocardiografice.

În aparatul digestiv au fost descrise: hiperclorhidrosecreţie, spasme gastrice cu vărsături în criza tetanică, spasm permanent al musculaturii circulare a stomacului, contracţii spastice ale colonului etc.

La copii s-a descris contractura spasmodică a sfincterului vezical, cu retenţia de urină consecutivă. Organele hematopoetice sînt de asemenea interesate în tetania paratiroidiană. S-au observat în criza tetanică apariţia poliglobuliei, scăderea inconstantă a polinuclearelor, cu creşterea limfocitelor, şi uneori hipertrofia ganglionilor limfatici şi a splinei.

Tulburări trofice. În tetania paratiroidiană se întîlnesc: căderea părului capului, cu apariţia unei chelii timpurii chiar la femei; căderea dinţilor cu edentaţie timpurie, sau o dentiţie cu numeroase alterări de conformaţie, de troficitate a smalţului, cu scăderea rezistenţei la carii (dinţii sînt galbeni-murdar sau alb-văroşi, cu strii transversale); unghiile sînt moi şi friabile, desfăcîndu-se în felii; cataracta poate apărea chiar la tetanicii tineri. Rolul sistemului nervos în apariţia tulburărilor trofice este atît de preponderent, încît insuficienţei paratiroidiene trebuie să-i recunoaştem un rol secundar. Este foarte caracteristic, din acest punct de vedere, faptul că în tetania postoperatoare nu apar aceste tulburări trofice sau sînt mult atenuate, pe cînd în tetania idiopatică tulburările trofice sînt foarte accentuate.

Tulburări nervoase. Activitatea nervoasă superioară este tulburată în tetania paratiroidiană. Bolnavii sînt anxioşi, iritabili şi violenţi, au impulsiuni motoare nestăpînite; pot avea, de asemenea, în unele cazuri, halucinaţii, obsesii şi confuzie mintală.

Tulburări ale metabolismului mineral. Tulburările metabolismului calciului şi fosforului sînt caracteristice în tetania paratiroidiană. Calciul scade în sînge şi în urină, iar fosforul anorganic creşte în ser şi scade în urină.

Scanned with OKEN Scanner

Scăderea calciului în jurul a 7—8 mg% coincide cu apariţia semnelor de tetanie. Dar apariţia acestora depinde nu numai de nivelul calcemiei, dar şi de cel al fosforemiei şi al acidozei sau alcalozei. Acidoza împiedică apariţia tetaniei cu o calcemie scăzută, în timp ce alcaloza o face să apară cu un calciu seric normal. Fenomenele se explică prin ionizarea calciului, care depinde de pH.

Calciul ionizat este fracţiunea activă din punct de vedere fiziologic, pentru că difuzează în ţesuturi şi este sub influenţa directă a paratiroidei.

Determinarea globală a calcemiei nu măsoară de fapt fracţiunea ionizată, singura activă. Aceasta poate fi calculată numai dacă se dozează şi proteinele sanguine, folosindu-ne apoi de formula McLean şi Hastings (vezi pag. 398).

Hipocalcemia în tetanie este însoţită de creşterea potasiului, a sulfului şi de alcaloză.

Formele clinice. *Tetania latentă* este cea mai răspîndită formă clinică. Este caracterizată prin slaba intensitate a simptomelor, sau prin numărul lor redus. Din această cauză se poate vorbi de o tetanie latentă frustă şi de una oligosimptomatică.

În *tetania latentă frustă*, anamneza bolnavului şi examenul obiectiv ne arată că există numeroase semne de hiperexcitabilitate neuro-musculară, tulburări trofice viscerale şi metabolice caracteristice tetaniei, dar reduse ca intensitate. Acestea apar mai pronunţate cînd bolnavul este supus unei tensiuni nervoase neobişnuite: surmenaj muscular sau intelectual, expunere la frig etc.

În cazul în care condiţiile de viaţă nu sînt „tetanigene", tetanicul latent pare un om sănătos.

În tetania latentă, semnele de hiperexcitabilitate mecanică a nervilor periferici capătă o deosebită valoare de diagnostic. Semnul Chvostek de gradul al II-lea şi al III-lea, semnul Trousseau etc. sînt prezente. Calcemia este în vecinătatea limitei inferioare a normalului, între 8 şi 9 mg%.

Tetania latentă oligosimptomatică este caracterizată prin existenţa unor simptome limitate regional sau calitativ. S-au observat cazuri în care dominau tulburările trofice variabil localizate, în altele cele spastice, limitate la o regiune musculară sau la un viscer.

Tetania acută este caracterizată prin apariţia bruscă şi cu mare intensitate a tuturor simptomelor de spasmofilie paratiroidiană. Într-o criză de tetanie acută tabloul clinic este dramatic. Stăpînit de o anxietate extremă, palid şi acoperit de sudoare, bolnavul se simte prins ca într-o gheară care îi blochează respiraţia şi nu-i permite să facă cele mai neînsemnate mişcări. Contractura tetanică este generalizată în musculatura striată şi netedă. Apar în consecinţă: mîna de mamoş, contractură în *varus equin* a labei piciorului, contractura orbicularului pleoapelor şi al buzelor, laringospasmul cu polipnee sau apnee (care poate provoca moartea), contractura musculaturii vaselor care dă paloarea tegumentelor etc. La sugar, şi chiar la copii, criza tetanică se poate manifesta prin convulsii care simulează epilepsia. Există de altfel cazuri în care tetania şi epilepsia coexistă la acelaşi individ, într-o asociaţie morbidă defavorabilă prin potenţare reciprocă (C. I. Parhon şi Urechia). Bolnavul resimte numeroase senzaţii dureroase parestezice în nervii periferici, în muscultură, articulaţii şi oase.

Criza vegetativă a tetaniei acute este caracterizată prin polipnee, tahicardie, hipersudoraţie, hipertermie pînă la 38,5°, midriază, spasm bronşic, spasmul ventriculului stîng şi dilatarea celui drept, cu exitus în unele cazuri (tetania inimii), colici gastrice şi intestinale. În accesul tetanic bolnavii prezintă o puternică anxietate, sînt iritabili, pot avea halucinaţii.

Accesul tetanic poate fi provocat de o excitaţie mecanică uneori minimă, cum ar fi: căutarea semnului Chvostek sau Trousseau, o puncţie lombară sau o injecţie, hiperventilaţia provocată sau accidentală (spre exemplu, la copiii care plîng timp îndelungat).

Scanned with OKEN Scanner

Accesul de tetanie acută poate dura 3—4 ore, dacă nu se administrează medicaţia de urgenţă.

Tetania postoperatoare a fost semnalată prima dată de Weiss, în 1880, după tiroidectomie. În deceniul următor s-a văzut că ea se datoreşte, nu extirpării tiroidei, ci paratiroidelor.

Tetania postoperatoare este caracterizată prin apariţia fenomenelor proprii tetaniei paratiroidiene la indivizii care înainte de tiroidectomie nu aveau semne de spasmofilie. Tetania apare în primele 24 de ore de la intervenţie sau în primele 3—6 luni. În primul caz tabloul este al tetaniei acute, ale cărei semne le cunoaştem din capitolul precedent.

În tetania postoperatoare tardivă, instalarea fenomenelor este progresivă, dar nu mai puţin intensă.

În forma acută tetania este datorită lezării paratiroidelor în decursul tiroidectomiei subtotale pentru boala Basedow sau guşă (poate avea loc o lezare directă a parenchimului endocrin, sau o necroză consecutivă ruperii arterelor paratiroidiene în timpul actului operator).

Tetania postoperatoare tardivă se datoreşte cicatricei operatoare care invadează paratiroidele sau stenozează mănunchiul vasculo-nervos.

Tetania pluriglandulară este caracterizată prin coexistenţa tetaniei cu unul sau mai multe sindrome endocrine. Interesul acestei forme clinice este deosebit pentru interferenţa tulburărilor endocrine şi pentru unele probleme de patogenie şi de terapeutică. Coexistenţa tetaniei cu hipo- sau hipertiroidia este cea mai frecvent observată. Condiţiile de apariţie a acestei asociaţii morbide sînt foarte variate, tetania putînd apărea: o dată cu mixedemul, după o tiroidectomie, în boala Basedow pe măsura intensificării fenomenelor de hipertiroidizare, prin localizarea unei infecţii în paratiroidă şi tiroidă etc.

Tetania asociată cu hipertiroidism poate fi precedată de acesta cu un interval de timp diferit. Experimental, s-a observat la şobolani apariţia tetaniei prin hipertiroidizare.

Coexistenţa tetaniei cu hiperfoliculinia nu este o raritate în clinică. Foliculina este un puternic agent hipocalcemic. Acest fapt ne explică de ce hiperfoliculinismul poate agrava o tetanie existentă sau o face evidentă clinic.

Am citat numai 2 exemple de tetanie care apare şi evoluează în cadrul unui sindrom pluriglandular, dar posibilităţile de asociaţie, din acest punct de vedere, sînt cu mult mai numeroase.

De un deosebit interes sînt asociaţiile tetaniei paratiroidiene cu sindrome sau boli neurologice bine caracterizate, ca siringomielia, tumorile cerebrale, meningo-encefalita, isteria etc. În aceste cazuri, va trebui să diferenţiem tetania asociată de spasmofilia simptomatică care poate apărea în aceste boli.

Au fost descrise şi alte forme clinice ale tetaniei, determinate de condiţiile de apariţie, de fenomenele clinice dominante, de etiologie etc. S-au descris astfel: tetania respiratoare, caracterizată prin tulburări respiratoare grave, tetania gastro-intestinală, caracterizată prin predominanţa colicilor, tetania de sarcină sau de alăptare etc.

Evoluţia tetaniei paratiroidiene este diferită, după forma clinică, după violenţa şi intensitatea agentului etiologic, după condiţia biologică a bolnavului (care este determinată de vîrstă, sex sau diverse stări fiziologice, cu predominanţă sarcina şi alăptarea).

Începutul unei tetanii este insidios în tetania latentă, brusc în tetania postoperatoare. Cu excepţia acceselor grave şi repetate, care pot duce la moarte prin asfixie, sincopă sau comă, tetania paratiroidiană tinde spre cronicitate şi evoluează ca atare.

Forma obişnuită este evoluţia tetaniei latente pe un fond clinic spasmofil permanent, mai mult sau mai puţin accentuat, cu apariţia de crize acute mici sau mari.

Scanned with OKEN Scanner

Prognosticul tetaniei este diferit, după forma clinică, cu atît mai rezervat, cu cît tetania survine în crize mai frecvente și mai prelungite.

Prognosticul este de asemenea întunecat în tetania paratireoprivă; prin felul leziunii ea este incurabilă, și oricare ar fi tratamentul aplicat, rezultatele bune obținute au o durată limitată. La vîrsta înaintată și în prima copilărie tetania prezintă forme mai grave.

Diagnosticul tetaniei paratiroidiene nu este totdeauna ușor.

Simptomele principale de care ne putem servi în stabilirea diagnosticului de tetanie paratiroidiană sînt: semnele de hiperexcitabilitate mecanică și electrică neuro-musculară, semnul Chvostek de gradul al II-lea sau al III-lea, semnul Trousseau, semnul Erb, creșterea cronaxiei, scăderea calciului și creșterea fosforului sanguin, cu creșterea raportului P/Ca, apariția crizelor acute de tetanie și întreaga evoluție clinică a bolii.

Diagnosticul diferențial. Este absolut necesar să diferențiem tetania paratiroidiană de următoarele sindrome spasmofile care au o etiologie și patogenie diferită:

a) Tetania gastrică apare în stenoza pilorică, cu stază gastrică consecutivă. Bolnavul are dilatație gastrică, lichid de stază, fenomene de fermentație ale conținutului stomacal și vărsături. Ca urmare a vărsăturilor se produce o pierdere de ioni H, cu ruperea echilibrului acido-bazic și apariția consecutivă a unei alcaloze. În tetania gastrică alcaloza este semnul umoral caracteristic, și nu hipocalcemia și hiperfosforemia, ca în tetania paratiroidiană.

Trebuie să atragem atenția asupra necesității de a diferenția tetania gastrică de gastrospasm. Acesta din urmă este unul din simptomele tetaniei paratiroidiene și ale spasmofiliei în general.

b) Spasmofilia simptomatică neurogenă a fost observată în meningo-encefalita sugarului, în encefalita epidemică, unde spasmele musculaturii masticatoare sau palpebrale ar putea simula o tetanie.

c) Crampa profesională se diferențiază de crampa tetanică, prin faptul că este localizată exclusiv în grupele musculare care sînt suprasolicitate prin natura profesiunii. Crampa profesională apare numai cînd bolnavul vrea să execute mișcări cu musculatura suprasolicitată. Au fost descrise: crampa scriitorilor, a pianiștilor, a dactilografelor, a violoniștilor.

În crampa profesională nu apar restul simptomelor clinice tetanice și nici modificările umorale caracteristice tetaniei. Se poate în schimb discuta dacă crampa profesională nu apare la indivizi cu un fond de tetanie paratiroidiană latentă.

d) Tetania isterică poate fi confundată uneori cu tetania paratiroidiană. Unele semne, ca „mîna de mamoș", semnul Trousseau, pot fi foarte bine imitate. Lipsesc în schimb semnele umorale și celelalte semne obiective caracteristice, îndeosebi de excitabilitate mecanică și galvanică a nervilor.

e) Spasmofilia saturnină poate fi confundată cu tetania paratiroidiană, prin apariția de contracții în musculatura striată în timpul mișcărilor violente, sau în legătură cu excitanți puternici. Ne ajută la stabilirea diagnosticului diferențial de crampă profesională și semnele obiective ale intoxicației saturnine: colicile, gingivita, eliminarea de plumb prin urină și absența semnelor Chvostek, Weiss și Trousseau.

f) Tetanosul poate constitui obiectul unui diagnostic diferențial numai în cazurile incipiente ale bolii. Tabloul clinic al unei boli infecțioase, plaga de intrare, predominanța tulburărilor de deglutiție, a trismusului și contracturii musculaturii trunchiului servesc la diferențierea rapidă de tetania paratiroidiană.

g) Contractura miotonică din boala Thompson nu apare decît în legătură cu o mișcare voluntară. Este de reținut că această boală se asociază uneori cu tetania.

Scanned with OKEN Scanner

h) Spasmofilia rahitică este însoțită de apariția deformațiilor osoase și de creșterea fosforemiei.

i) Pseudohipoparatiroidismul este caracterizat prin semnele clinice și umorale ale tetaniei, asociate cu o serie de particularități constituționale somatice: brahisomie, facies rotund, brahidactilie, strabism, poliurie insipidă; aceste tulburări de dezvoltare apar la mai mulți membri ai unei familii. Spre deosebire de tetania paratiroidiană, bolnavii au o rezistență la parathormon și la vitamina D_1, D_2, și AT 10.

Acest sindrom este foarte rar. Spre deosebire de tetanie, unde apare insuficiența secretoare paratiroidiană, în pseudohipoparatiroidism există o lipsă de reactivitate de ordin congenital la parathormon.

Etiologie. Agenții etiologici capabili să vatăme parenchimul paratiroidian pot fi: infecțioși, toxici, traumatici și metabolici.

S-a observat apariția tetaniei după infecții acute virotice, microbiene sau parazitare, ca: gripă, reumatism, encefalită, pneumonie, febră tifoidă, paludism sau după cele cronice, dintre care primul loc îl ocupă sifilisul.

Numeroase substanțe toxice pot face să apară tetania. Astfel sînt alcoolul, oxidul de carbon, plumbul, fosforul, ureea, precum și diverse substanțe medicamentoase, ca: ergotina, extractul de ferigă, adrenalina etc.

În aceste intoxicații este vorba de o tetanie paratiroidiană sau de o spasmofilie toxică? Ultima eventualitate corespunde realității. Numai apariția sindromului umoral al tetaniei paratiroidiene ar putea demonstra contrariul.

Capacitatea substanțelor enumerate de a face să apară tetania paratiroidiană, sau cel puțin o spasmofilie, trebuie să rețină atenția pentru problemele de protecție a muncii în industria chimică și farmaceutică.

Cel mai frecvent traumatism care poate interveni în apariția unei tetanii paratiroidiene este actul chirurgical. Tetania postoperatoare este consecința directă a unei intervenții chirurgicale în regiunea tiro-paratiroidiană. Merită o deosebită atenție tetania care apare după intervențiile chirurgicale în alte zone ale corpului. Am avut ocazia să observ apariția unor tetanii paratiroidiene după o histerectomie și după o apendicectomie. A fost vorba, în aceste cazuri, de o exteriorizare a unei tetanii latente sau de creșterea excitabilității neuro-musculare, produsă pe alte căi? Ambele posibilități au intervenit în aceste cazuri.

Dezechilibrul alimentar și metabolic-fosfo-calcic intervine ca un agent capabil să producă o tetanie paratiroidiană. Prin suprasolicitarea produsă de hiperfosforemie poate apărea o epuizare a paratiroidelor.

Numeroși factori condiționali intervin în apariția și evoluția tetaniei paratiroidiene. Vîrsta foarte tînără este un factor agravant. Tetania copiilor este mai gravă, în special din cauza laringospasmului.

Tetania paratiroidiană este excepțională pînă la 3 luni, mai frecventă între 6 și 12 luni, excepțională după 3 ani; crește, ca frecvență, din nou la pubertate și scade din nou după 25 de ani.

Tetania este mai frecventă la femei. Această constatare este valabilă și pentru spasmofilie în genere.

Variațiile foliculinei și ale complexului hormonal care intervin în ciclul menstrual au un rol important în determinarea acestei frecvențe.

Tetania este agravată de sarcină, de naștere și de alăptare. Pentru fiecare din aceste stări fiziologice intervin factori diferiți, care o explică. Cel puțin pentru sarcină și alăptare intervine ca un factor principal suprasolicitarea fosfo-calcică a organismului matern.

Temperatura ridicată favorizează apariția fenomenelor acute ale tetaniei, pe cînd frigul are o acțiune contrară.

Scanned with OKEN Scanner

Regimul alimentar hiperacid, hiperazotat, hiperfosfatat și sărat este defavorabil în tetanie. Aportul excesiv de potasiu, de sodiu intervine în modificarea raportului mineral normal și al echilibrului acido-bazic. Vitamina D are un rol protector deosebit de însemnat în tetanie. Carența în vitamină D agravează tetania latentă.

Lumina solară influențează favorabil tetania. Totuși, excesul de expunere la radiația solară o agravează prin creșterea bruscă a fosforului, care accentuează și mai mult dezechilibrul raportului Ca/P și, deci, hipocalcemia.

Morfopatologie. Agenții etiologici citați produc în paratiroide leziuni cu caracter atrofic sau degenerativ. Atrofia este precedată de o gamă variată de leziuni inflamatoare, vasculare și reactiv conjunctive.

În consecință, capacitatea secretoare este redusă sub nivelul homeostaziei.

Patogenie. În perioada 1910—1913 s-a consolidat patogenia hipocalcemică a tetaniei, datorită existenței constante a hipocalcemiei în tetania clinică și experimentală, precum și faptului, demonstrat de Netter, că fenomenele spastice ale tetaniei clinice dispar prin administrarea de calciu, fapt confirmat de Parhon și Urechia.

Descoperirea parathormonului și capacitatea acestuia de a face să dispară hipocalcemia din insuficiența paratiroidiană au arătat din nou că hipocalcemia este factorul principal care intervine în tetania paratiroidiană.

Dar cum se explică, la rîndul ei, această hipocalcemie?

Ca urmare a insuficienței parathormonului se produce o creștere a reabsorbției fosforului anorganic la nivelul tubilor renali, cu o hiperfosforemie consecutivă. Urmează o creștere a solubilității complexului calciu-fosfor și o scădere a resorbției celor 2 minerale din oase.

În faza următoare scade calcemia și dispare calciul din urină. Pe de altă parte, creșterea solubilității sărurilor fosfo-calcice intervine în apariția depozitelor fosfo-calcice, a cataractei, a calcificărilor metastatice etc.

Calciuria este în directă legătură cu concentrația de proteine, cu concentrația în ioni hidrogen și în relație inversă cu concentrația fosforului anorganic, care decide gradul de solubilitate a calciului.

Creșterea fosforului anorganic produce, prin pierderea solubilității calciului, eliminarea lui crescută prin urină sau depunerea în oase.

Fenomenul este invers dacă fosforul scade.

Sistemul nervos, prin toate segmentele sale, este masiv interesat în tetanie. Bilateralitatea fenomenelor motoare și parestezice, a tulburărilor trofice, a celor vegetative, intensitatea tulburărilor psihice o demonstrează cu prisosință.

Un cîmp larg de cercetare este deschis de interpretarea nervistă a fenomenelor tetanice, ca expresie a modificării prin hipocalcemie a celor 2 procese fundamentale și îndeosebi a excitației: Este clar că hipocalcemia devine patogenă pentru organism, prin creșterea și staza procesului de excitație a sistemului nervos central, care răspunde la agenții obișnuiți de mediu prin fenomene spasmodice.

Acest fel de a vedea aruncă o lumină nouă asupra spasmofiliei în general și a celei neurogene în special, legînd într-o unitate diversele forme clinice de spasmofilie care au un factor comun, hiperexcitabilitatea sistemului nervos, produsă prin hipocalcemie, acidoză, substanțe toxice etc.

De asemenea, acest punct de vedere este confirmat de faptul constatat adeseori în clinică, că o hipocalcemie de intensitate egală se manifestă prin fenomene tetanice într-un caz, și rămîne mută într-altul.

Tratamentul tetaniei paratiroidiene este în funcție de caracterul cronic al sindromului și de apariția crizelor acute. În ambele cazuri tratamentul trebuie să fie curativo-profilactic.

Scanned with OKEN Scanner

Îndeosebi pentru criza acută, profilaxia are o importanţă deosebită, în timp ce pentru celelalte forme clinice are o însemnătate inegală.

Profilaxia tetaniei paratiroidiene în general este cuprinsă în lupta pe care trebuie s-o ducem împotriva tuturor factorilor capabili să lezeze parenchimul paratiroidian, printr-o acţiune directă sau indirectă.

În ceea ce priveşte infecţiile acute sau cronice, profilaxia lor se face prin lupta antiepidemică.

Profilaxia agenţilor toxici paratireotropi se face în cadrul igienei generale şi în special a celei industriale. Medicilor de întreprinderi, sanepidului, Institutului de protecţia muncii le revine, în primul rînd, sarcina de a lua măsuri de protecţie împotriva intoxicaţiilor cu plumb, bioxid de carbon etc.

Profilaxia tetaniei postoperatoare este astăzi bine pusă la punct. Cu foarte rare excepţii, ea apare numai dacă chirurgul nu stăpîneşte suficient tehnica operatoare a regiunii tireoparatiroidiene. Cea mai bună profilaxie constă în aplicarea unei tehnici ştiinţifice moderne.

Combaterea tuturor factorilor capabili să dezechilibreze metabolismul fosfo-calcic nu trebuie să fie uitată. În acest domeniu, un tratament curativo-profilactic al anaciditătii gastrice, al duodenitelor, al tulburărilor biliare, al alimentaţiei dezechilibrate fosfo-calcice şi vitaminice, în special în copilărie, constituie tot atîtea mijloace de luptă împotriva tetaniei endocrine.

În sfîrşit, nu trebuie uitat că profilaxia tuturor factorilor capabili să producă nevroze de hiperexcitaţie va contribui la profilaxia tetaniei, căci o nevroză face să apară clinic semnele tetaniei latente sau provoacă accese de tetanie acută în cursul tetaniei manifeste.

Profilaxia tetaniei acute are o deosebită importanţă pentru viaţa bolnavului. Orice suferind de tetanie cronică, cu apariţia de crize tetanice frecvente şi, în general, orice bolnav cu tetanie latentă, trebuie să fie informat asupra eventualităţii de a face o criză de tetanie acută, dacă nu evită factorii şi situaţiile tetanigene.

Orice factor capabil să crească brusc hiperexcitabilitatea sistemului nervos, să producă o alcaloză şi o hipocalcemie, poate face să apară o criză tetanică acută. Reamintim că asemenea factori pot fi: căldura excesivă, cu sau fără insolaţie, oboseala şi surmenajul muscular sau cerebral, emoţiile puternice şi prelungite, tulburările gastro-intestinale acute, unele boli febrile, intoxicaţiile.

Evitarea acestor factori, sau tratamentul rapid şi eficient al tulburărilor produse de aceştia, constituie cea mai bună profilaxie a tetaniei acute.

Tratamentul curativ este de lungă durată şi bolnavul trebuie înştiinţat de acest fapt. Pentru că toţi bolnavii de tetanie sînt anxioşi, fobici, cu un fond nevrotic mai mult sau mai puţin accentuat, este necesar ca prescripţiile terapeutice să fie făcute ţinîndu-se seama de acest fapt. Să nu se uite că aceşti bolnavi nu sînt numai nişte „hipocalcemici", lipsă care se rezolvă cu cîteva grame de calciu, dar în primul rînd ei sînt purtători a numeroase tulburări cortico-subcorticale, aşa cum am văzut în descrierea clinică.

Pe lîngă măsurile generale privind protecţia sistemului nervos, se vor corecta factorii din mediul de viaţă care întreţin şi agravează spasticitatea. Se recomandă o viaţă familială echilibrată, o profesiune fără supratensiunea proceselor de excitaţie cerebrală; vor fi înlăturaţi factorii toxici şi traumatizanţi.

Se dau, pentru reducerea hiperexcitabilităţii nervoase, 0,015—0,020 g luminal, de 1—3 ori pe zi; sirop de cloral 1—3 linguriţe pe zi (1,5—3 g) în perioade discontinue; calciu bromat 1—2 g pe zi; tincturi sedative de felul combinaţiei: tinctură valeriană, tinctură Crategus, tinctură *oxiacantha* 10 g, cîte 20 de picături de 3—4 ori pe zi, sau preparate tipizate calmante, ca pasifloral, sedonal etc.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru combaterea hipocalcemiei se va administra, după cele 3 mese principale, calciu sub formă de clorură, lactat sau gluconat.

Sarea cea mai bogată în calciu este clorura, apoi lactatul şi gluconatul. Se dă clorură de calciu, în medie 1—2 g pe zi, în picături (80 de picături = 1 g), sau în soluţie 10/300, din care o lingură conţine 0,5 g substanţă.

Lactatul de calciu se dă de preferinţă în tablete a 0,5 g, cîte 6—10 pe zi. Gluconatul în granule se administrează cîte o linguriţă, de 2—3 ori pe zi.

Ţinînd seama de rolul agravant al fosforului în tetanie, este contraindicată administrarea de săruri fosfo-calcice şi a laptelui în exces. Pentru a scădea cantitatea de fosfor absorbabil din alimentaţie, se poate administra hidroxid de aluminiu 1—2 linguriţe, de 3 ori pe zi.

Este indicat să asociem administrarea de calciu cu una din vitaminele D, pentru mai bună absorbţie intestinală. În acest scop, asociem la fiecare priză de calciu 10 000—20 000 u. din soluţia de vitamină D_1 sau D_2, sau se recurge la administrarea a 600 000 u. de vitamină D_2, la 20—30 de zile o dată. Ambele modalităţi ne-au dat rezultate bune.

Administrarea de calciu şi vitamină D trebuie să fie continuată cu pauze, timp îndelungat.

În general, se aplică un tratament continuu de 1—2 luni, urmat de un tratament de întreţinere, reducînd eventual dozele, după tipul săptămînal, adică 4—5 zile se ia calciu şi vitamină D, iar 2—3 zile se face pauză. În tratamentul de întreţinere se poate reduce la 1/4 doza de vitamină D; în perioadele de vară, pînă în noiembrie, se poate renunţa complet la administrarea acesteia.

În legătură cu vitaminoterapia, trebuie să amintim de un preparat cunoscut în terapeutică sub denumirea de AT 10, sau dehidrotahisterol, preconizat în tetanie de Holz. Acest preparat se administrează pe cale bucală şi produce o rapidă şi intensă creştere a calcemiei. AT 10 se prescrie în doze variabile de la caz la caz, în medie în jurul a 3 mg în 24 de ore. Preparatul se administrează în picături sau capsule. Pentru a evita hipercalcemia, se controlează calciul sanguin sau apariţia calciului în urină cu reactivul Sulkovici. De îndată ce calciul a apărut în urină, se reduce dozajul anterior la 1/2—1/3 zilnic, sau de 3 ori pe săptămînă.

Am aplicat terapia cu AT 10 în perioade de 4 zile tratament şi 3 zile pauză, în doze de 20 de picături pe zi, cu bune rezultate.

Este necesar să ţinem seama de eventualitatea unei supradozări a parathormonului sau a vitaminelor D. În ambele cazuri apar: hipercalcemie (calciul în sînge depăşeşte 11 mg%), astenie, ataxie, apatie, inapetenţă, greaţă, vărsături, colici abdominale, poliurie cu polidipsie etc.

În această eventualitate, se suspendă administrarea preparatelor pînă la dispariţia hipercalcemiei şi se reia ulterior cu doze reduse la jumătate.

Administrarea prelungită de extract paratiroidian conduce la apariţia de anticorpi, cu pierderea consecutivă a eficacităţii. Acest fenomen se poate produce după o administrare continuă de 1—3 săptămîni. Este recomandabil, din această cauză, să folosim parathormonul numai în terapia crizei tetanice acute.

Pentru combaterea alcalozei se poate administra, în perioade scurte, clorura de amoniu, în soluţie de 10 g/300 ml, cîte 4—6 linguri pe zi.

Fizioterapia, sub formă de iradiaţii cu raze ultraviolete, în şedinţe a 10 minute, în serii de 10 şedinţe pe lună, poate contribui la reducerea spasmofiliei. Aceste şedinţe trebuie însă aplicate cu multă prudenţă, începînd cu o expunere de 3—5 minute, pentru a evita agravarea tetaniei, care poate apărea după o iradiere prea intensă.

Scanned with OKEN Scanner

Regimul alimentar trebuie de asemenea reglementat. Vor fi interzise alimentele excitante, excesiv de acide, clorurate şi bogate în fosfor.

Carnea va fi consumată moderat, numai la una din mese, un singur fel, de 3 ori pe săptămînă. Laptele nu trebuie să depăşească 1 litru pe zi. Alimentele de origine vegetală, inclusiv fructele şi derivatele laptelui, vor fi consumate fără restricţie.

Tratamentul chirurgical al tetaniei paratiroidiene n-a dat rezultatele aşteptate. Grefa de paratiroidă, recoltată de la bolnavul însuşi (dacă i s-a făcut o tiroidectomie şi 1—2 paratiroide n-au putut fi cruţate, ceea ce se poate întîmpla în cancerul tiroidian) sau de la nou-născuţi umani, n-a dat decît rezultate trecătoare.

Simpatectomia arterelor tiroidiene, preconizată de Leriche, n-a dat de asemenea rezultate satisfăcătoare.

În serviciul chirurgical al Insititutului de endocrinologie din Bucureşti s-a obţinut o reducere a fenomenelor tetanice pentru o perioadă de 6—12 luni, prin implantare de *os purum*. Şi în acest caz rezultatele bune obţinute au caracter temporar şi implantul de os trebuie repetat (E. Angelescu).

Alţi chirurgi au întrebuinţat fragmente din tibia sau coastele proprii ale bolnavului, dar rezultatele n-au fost mai bune; în plus, s-a adăugat şi dezavantajul unor plăgi osoase, create în vederea recoltării fragmentelor de implant.

Tratamentul tetaniei acute are caracter de urgenţă. Aici îşi găseşte o indicaţie indiscutabilă administrarea intravenoasă de clorură sau de gluconat de calciu, 10—20 cm^3 din soluţia de 10%. Se poate repeta de 2—3 ori în 24 de ore, pînă la dispariţia crizelor tetanice, în special a spasmului respirator.

Dacă îl avem la îndemînă, putem administra şi 1—5 cm^3 de extract paratiroidian. Efectul acestuia apare după 4 ore şi începe să scadă după 15 ore de la administrare.

O dată cu medicaţia calcică şi hormonală, se dă bolnavului o poţiune calmantă cu calciu bromat, 1—2 linguri de sirop de cloral sau 0,05—0,10 g luminal.

Este necesar ca medicul să asiste bolnavul, convingîndu-l de rezolvarea favorabilă a crizei; să nu-l părăsească chiar după executarea medicaţiei indicate, pînă cînd criza spastică n-a dispărut — ceea ce în genere se obţine în primele ore de la instituirea tratamentului.

După rezolvarea crizei acute se continuă tratamentul de durată al tetaniei cronice sau se corectează un tratament anterior indicat, care se dovedeşte insuficient să rezolve deficitul paratiroidelor. Se va analiza, de asemenea, ce factori au provocat apariţia tetaniei acute şi se va căuta înlăturarea lor.

Dacă este vorba de o femeie care alăptează, se va întrerupe alăptarea; dacă este vorba de o sarcină, va fi luată în consideraţie eventualitatea întreruperii, dacă crizele de tetanie acută se repetă des şi au mare intensitate. În aceste cazuri se va avea în vedere şi naşterea, care intervine ca factor determinant şi agravant al tetaniei acute. Instituirea unui tratament corect, îndelungat, capabil să compenseze insuficienţa paratiroidiană, şi asistenţa apropiată a bolnavei în această perioadă permit totuşi ducerea la termen a unei sarcini, precum şi o naştere apropiată de normal.

În concluzie: tratamentul curativo-profilactic al tetaniei paratiroidiene este astăzi bine stabilit, ţinînd seama de ceea ce ştim despre patogenia acestui sindrom şi de mijloacele terapeutice pe care le avem la îndemînă. Medicul care cunoaşte clinica şi tratamentul tetaniei paratiroidiene poate asigura bolnavilor o terapeutică ştiinţifică, care să le permită o viaţă normală, cu oarecare restricţii neesenţiale. Pentru aceasta, este necesar să cunoască bine particularităţile clinice ale fiecărui bolnav şi să se aplice o terapeutică individualizată care să ţină seama de organism şi de mediul său de viaţă.

Scanned with OKEN Scanner

OSTEOZA PARATIROIDIANĂ FIBRO-CHISTICĂ

(boala Engel-Recklinghausen, osteodistrofia fibroasă generalizată, osteodistrofia fibroasă hiperparatiroidiană)

Este o boală distrofică, de origine metabolică, datorită unei tumori sau unei hiperplazii difuze paratiroidiene. A fost descoperită cu mult înainte de a se cunoaşte originea ei paratiroidiană.

O dată cu izolarea parathormonului, sindromul a fost realizat experimental la câini, cobai şi şobolani, prin administrarea prelungită şi în cantităţi mari a acestui hormon.

Simptomatologie. Începutul clinic al bolii este cu mult mai tardiv decît începutul biologic.

Schematic, putem distinge semnele care aparţin distrofiei osoase, calcinozei generalizate şi sindromului umoral.

Semnele distrofiei osoase sînt cele mai caracteristice şi servesc la diagnosticul clinic al bolii. Ele sînt: durerile osoase, tumorile osoase, fracturile spontane şi deformaţiile osoase.

Durerile osoase apar de timpuriu, precedînd cu mult apariţia celorlalte semne ale leziunilor osoase. Durerile osoase au următoarele caractere: sînt difuze sau localizate, mai ales lombare şi în membrele inferioare; sînt continue sau cu paroxisme care coincid cu vîrfuri evolutive ale bolii; apar în repaus sau în legătură cu mişcarea; sînt slabe, sau uneori aşa de intense încît bolnavul nu poate dormi, sînt provocate sau accentuate prin palparea oaselor.

Tumorile osoase apar spontan sau după un traumatism. Mărimea lor variază de la aceea a unei alune, pînă la aceea a unui pumn, formînd proeminenţe neregulate pe suprafaţa osului; nu sînt pediculate.

Pielea care le acoperă poate fi uneori roşiatică şi caldă, simulînd o inflamaţie subiacentă.

Tumefacţiile osoase se localizează de preferinţă pe oasele lungi (tibia, cubitus, radius etc.) şi pe marginea inferioară sau pe corpul mandibulei.

Procesul fibro-chistic poate lua şi un aspect difuz, localizîndu-se de astă dată în oasele plate: scapula, oasele iliace şi craniene. În aceste cazuri se poate face confuzia cu osteita deformantă Paget.

Ca urmare a decalcificării difuze şi a formării de chisturi, rezistenţa oaselor scade treptat în aşa măsură, încît un traumatism minim, o mişcare mai neobişnuită pot produce o fractură. Fracturile se localizează de obicei la nivelul chisturilor. Dacă se produc în stadiul de început al bolii, fracturile spontane sînt precedate de dureri; după apariţia deformaţiilor osoase, ele pot trece neobservate, nemaifiind dureroase.

Fracturile se consolidează lent, cu calusuri vicioase şi deformaţii. Producerea inexplicabilă sau în condiţii de minimă solicitare mecanică a fracturilor constituie un semn preţios pentru diagnosticul bolii.

Deformaţiile osoase apar după cîţiva ani de evoluţie, ca urmare a fracturilor vicios consolidate, a decalcificării progresive, a fibro-chisturilor osoase şi a formării de ţesut osteoid (fig. 131). Coloana vertebrală se turteşte îndeosebi în regiunea dorsală şi lombară, apar cifoze şi scolioze; coastele se îmbucă unele într-altele, toracele se turteşte; membrele, şi îndeosebi cele inferioare, se scurtează şi se încovoaie, luînd formele cele mai neaşteptate. În oasele iliace apar de asemenea mari deformaţii, legate de osteomalacia vertebrală. Înălţimea bolnavului scade cu 10—20 cm.

Scanned with OKEN Scanner

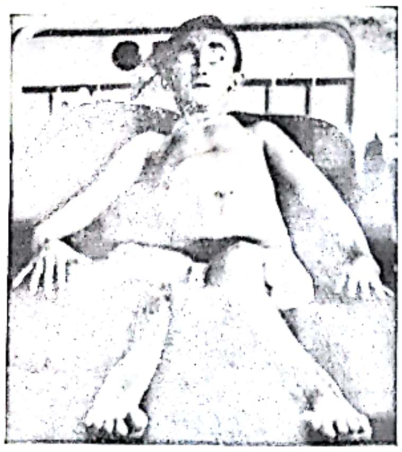


Fig. 131 — Osteoza paratiroidiană cu deformaţii osoase şi fracturi multiple vicios consolidate. Bolnavul a prezentat hipercalcemie, hiperpotasemie şi calciurie. S-a extirpat un adenom paratiroidian voluminos. (Col. Inst. Endocr.)

Decalcificarea mandibulei duce la căderea dinţilor, fără leziuni dentare propriu-zise.

Este de la sine înţeles că examenul radiologic al scheletelui pune în evidenţă natura, întinderea şi intensitatea procesului osteopatic, ajutînd în mod hotărîtor diagnosticul osteozei fibro-chistice. Radiografia scheletului arată în primul rînd existenţa unei decalcificări difuze, care nu cruţă nici un os — de fapt acesta este unul din semnele precoce ale bolii — totuşi decalcificarea este mai intensă în oasele bolţii craniene, în coloana vertebrală şi tibie. Transparenţa oaselor este crescută, structura lor apare spongioasă, iar corticala are un contur neregulat.

Examenul radiologic pune în evidenţă şi leziunile osoase localizate, chisturile osoase, fracturile, calusurile şi deformaţiile cu aspecte radiografice caracteristice.

Deformaţiile sînt date de tumori şi de chisturi. Tumorile sînt localizate îndeosebi în oasele lungi, coaste şi mandibule; ele au aspect de mase fuziforme subperiostice şi topesc osul în „fagure de albine".

Chisturile apar ca pete clare, mai mult sau mai puţin delimitate; rareori sînt unice, de obicei sînt numeroase, neregulate, uneori juxtapuse şi de mărime variabilă, dînd osului un aspect de piesă mîncată de viermi. Pe radiografie se observă integritatea periostului şi lipsa de participare a părţilor moi, caractere de mare importanţă pentru diagnosticul diferenţial cu tumorile neoplazice.

Distrofia osoasă influenţează adînc şi aparatul neuro-muscular, pe de-o parte datorită solidarităţii funcţionale os-muşchi, iar pe de altă parte, prin intoxicaţia calcică a sistemului neuro-muscular.

Hipotonia musculară este precoce, musculatura se atrofiază, agravînd tulburările de statică, deformaţiile osoase şi mersul bolnavilor; astenia şi fatigabilitatea acestora este asemănătoare cu a bolnavilor care au o insuficienţă suprarenală.

Examenul electric al musculaturii pune în evidenţă o scădere a excitabilităţii mecanice şi electrice şi a cronaxiei. Scăderea cronaxiei nu este egală pentru toţi muşchii.

Intensitatea leziunilor osoase şi musculare transformă în cele din urmă bolnavul într-un mare infirm, copleşit de deformaţii, de dureri, ameninţat de fracturi la orice mişcare, un bolnav care se deplasează cu greutate, în cîrjă sau susţinut, uneori paraplegic şi, în cele din urmă, imobilizat la pat.

Este de fapt imaginea finală a stadiului osteomalacic deformant şi caşectic al bolii, după cîţiva ani de evoluţie.

Sindromul visceral al osteozei fibro-chistice este datorit fenomenelor reactive care apar pe mucoase sau în organe, ca urmare a eliminării sau depunerii sărurilor de calciu, mobilizat din oase şi aruncat în circulaţie. Aparatele cele mai interesate sînt cel urinar şi cel digestiv.

Poliuria şi polidipsia apar de timpuriu, putînd fi confundate cu celelalte entităţi clinice în care există aceste simptome.

Urinile sînt lăptoase; tratate cu reactivul Sulkovici dau un precipitat intens, ca urmare a concentraţiei crescute a sărurilor fosfo-calcice.

Dacă boala evoluează, apar simptome de litiază renală, pusă în evidenţă prin colici nefretice în aproximativ o treime din cazuri, iar în o treime rămîne latentă, pînă la descoperirea întîmplătoare, la un examen radiologic.

Scanned with OKEN Scanner

În cele din urmă se produc precipitări fosfo-calcice în parenchimul renal, ducînd la apariţia unei nefrite cronice cu albuminurie, cilindrurie, ceva mai tîrziu cu azotemie progresivă şi hipostenurie, instalîndu-se în cele din urmă insuficienţa renală.

Nefrolitiaza şi nefrocalcinoza conduc la apariţia hidronefrozei, a pielitelor, artritelor etc.

În 3—5% din cazurile de nefrolitiază s-a găsit o origine hiperparatiroidiană.

Observaţiile clinice au arătat că în serii de bolnavi de provenienţă diferită, raportul dintre sindromul scheletic şi cel renal este diferit ca frecvenţă. Regimul alimentar mai bogat în calciu şi fosfor face să apară mai frecvent renopatia, iar cel sărac în ele duce mai frecvent la osteopatia fibrochistică.

Tulburările digestive cele mai frecvente sînt gastralgiile (ajungînd uneori la crize dureroase complicate de hemoragii), inapetenţa, vărsăturile şi constipaţia. Aceste tulburări sînt în legătură cu eliminarea de calciu prin mucoasa gastrică. Tulburările digestive sînt complicate şi de căderea dinţilor.

În aparatul cardio-vascular apar modificări în miocard puse în evidenţă prin electrocardiogramă, care arată: scurtarea intervalului *QT* la 0,28—0,30 secunde (normal 0,33—0,40) şi scăderea amplitudinii undei *T*, bradicardie sau puls neregulat, sufluri aortice, calcificări arteriale în diverse teritorii, cu apariţia de hemoragii viscerale sau cerebrale.

Modificările sanguine se rezumă la o anemie progresivă şi limfocitoză moderată.

Apare, de asemenea, o bronşită cronică iritativă, cu formarea de bronşiolite şi reacţie difuză interstiţială evidentă la examenul radiologic.

Gradul de impregnare calcică este aşa de mare, încît calciul se depune intra- sau periarticular, în ţesutul conjunctiv subcutanat şi în peritoneu.

Sindromul umoral al osteozei fibro-chistice este caracteristic. Semnele umorale sînt o consecinţă a tulburării metabolismului fosfo-calcic.

Hipercalcemia este aproape constantă, atingînd în medie 12 mg% (normal 9—11 mg) S-au citat cazuri cu o calcemie pînă la 250—300 mg%. Calcemia poate fi normală în stadiile tardive, cînd a apărut nefrita cu oligurie. În acest caz apar şi hiperfosfatemia, azotemia şi acidoza.

Hipercalcemia se însoţeşte de hipercalciurie, care ajunge la cantitatea considerabilă de 400—500 mg în 24 de ore, în loc de 150—200 mg, care reprezintă eliminarea normală.

În timp ce eliminarea de calciu prin urină creşte, aceea prin fecale scade, inversîndu-se raportul normal. Astfel, calciuria poate atinge 70—90%, iar eliminarea fecală numai 10—30%, pe cînd la un individ normal proporţiile sînt inversate. Bilanţul calcic este totdeauna negativ. Calcemia şi calciuria nu sînt totdeauna paralele.

Fosforul anorganic sanguin este scăzut pînă la 15—20 $mg^0/_{00}$ (normal 30—40 $mg^0/_{00}$). Dozarea fosforului sanguin nu are valoare de diagnostic decît dacă rinichiul este integru; de îndată ce a apărut insuficienţa renală, fosfatemia creşte.

Raportul fosfo-calcic al urinii este crescut prin excesul eliminării calcice; Ca/P atinge în medie cifra de 0,66 (normal 0,10—0,40).

Fosfatazele sînt considerabil crescute, urmînd ca intensitate creşterile observate în boala Paget; în osteoza fibro-chistică se găsesc 10—20 u. Bodanski la 100 ml ser (normal 1,5—4 unităţi la adult şi 5—12 unităţi la copil).

Semnele tumorii paratiroidiene sînt excepţionale. În foarte puţine cazuri s-a decelat la palpare adenomul paratiroidian în regiunea latero-cervicală a gîtului. Este totuşi recomandabil să se exploreze regiunea cervicală şi mediastinală, atît clinic, cît şi radiologic.

De regulă, tumoarea paratiroidiană este descoperită numai cu ocazia intervenţiei chirurgicale.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluția osteozei fibro-chistice este variabilă de la bolnav la bolnav. Durata medie a bolii este de 5—7 ani. S-au descris cazuri cu evoluție mai rapidă, altele cu una mai lentă, cu remisiuni sau vindecări spontane, de altfel discutabile.

Intervenția operatoare schimbă complet situația dacă este reușită; procesul osteo-distrofic dispare încetul cu încetul, iar bolnavul se vindecă. În unele cazuri însă apar recidive, trădînd apariția de noi adenoame paratiroidiene. Au fost cazuri în care s-a intervenit de 2—7 ori succesiv.

Dacă boala își urmează cursul fără vre-o intervenție terapeutică, se pot distinge 3 stadii evolutive foarte caracteristice și de mare interes pentru diagnostic, prognostic și terapeutică:

1. stadiul osteo-distrofic, tumoral;
2. stadiul de calcinoză generalizată;
3. stadiul de osteomalacie și caşexie.

Stadiul prim, de osteo-distrofie, tumoral este caracterizat prin predominanța leziunilor și a simptomelor în aparatul locomotor, cu leziuni reduse, ca intensitate sau întindere, în viscere și țesuturi. În acest stadiu tabloul morbid este dominat de leziunile osoase și umorale.

Dacă boala continuă să evolueze apar localizările viscerale ale bolii în rinichi, plămîn și aparatul cardio-vascular. Un loc deosebit îl ocupă leziunile renale. În acest stadiu, tabloul clinic este complicat și prognosticul întunecat de litiaza renală și îndeosebi de nefrita cronică. Bineînțeles că în același timp procesul osteo-distrofic continuă să se agraveze.

Stadiul secund, de calcinoză viscerală, este marcat nu prin tulburări funcționale gastrice, pulmonare, cardiace sau renale, care apar și în stadiul osteo-distrofic, ci prin apariția de leziuni în aceste organe.

Stadiul terț, de osteomalacie și caşexie, este caracterizat prin demineralizare extremă, cu alterarea gravă a aparatului locomotor, cu leziuni grave în organe și cu perturbarea metabolismului general și a nutriției.

Osteoza fibro-chistică se poate asocia cu unele boli endocrine. S-au citat cazuri de asociație cu diabetul insipid sau cu hipertiroidia.

Forme clinice. După rapiditatea evoluției clinice, au fost descrise forme acute și forme lente. Acestea din urmă sînt cele mai frecvente. Forma fibro-chistică localizată cuprinde cazurile în care procesul este localizat într-un singur os. Această formă este foarte rară și reprezintă, de fapt, stadiul de început al bolii. În forma renală (5—15% din cazuri) tabloul clinic poate fi cu precădere dominat sau se poate reduce numai la o nefrolitiază.

Forma digestivă poate împrumuta simptomatologia unui ulcer gastric sau duodenal, a unei gastrite hemoragice, a unui neoplasm gastric sau a unei litiaze biliare.

Diagnosticul unei osteoze fibro-chistice este ușor în formele tipice și mai greu în stadiile incipiente sau oligosimptomatice. *Diagnosticul pozitiv* se face pe baza următoarelor simptome fundamentale ale bolii: decalcificarea scheletului, cu prezența de tumori și chisturi, fracturi spontane multiple, deformații osoase progresive, dureri osoase intense continue sau în crize; hipercalcemie cu hipercalciurie, hipofosfatemie și creșterea fosfatazelor serice; litiază renală; scăderea excitabilității neuro-musculare; evidența tumorii paratiroidiene, cel puțin radiologic (în 10% din cazuri).

În sinteza diferențială a acestor simptome se va ține seama de stadiul evolutiv al bolii și de forma sa clinică.

După Hvorov, există 3 condiții anatomo-clinice pentru a susține osteoza fibro-chistică: existența unui țesut hiperplazic paratiroidian, legătura tabloului clinic cu acest proces și vindecarea bolnavului după extirparea adenomului.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferențial poate fi făcut cu toate osteopatiile decalcificante. Un prim criteriu, care dă o orientare prețioasă, este acela al diferențierii osteopatiilor generalizate și localizate.

În grupa osteopatiilor decalcificante fibro-chistice se poate face un diagnostic diferențial cu boli, ca: osteomalacia, boala Paget, rahitismul tardiv, rahitismul renal, osteoporoza, tumorile și infecțiile osoase.

Iată cîteva semne principale care pot servi la stabilirea unui diagnostic diferențial: osteomalacia a fost multă vreme confundată cu osteoza fibro-chistică, dar ea prezintă următoarele semne diferențiale: osteomalacia este de natură carențială și nu tumorală; ea apare ca urmare a carenței în calciu și vitamină D: decalcificarea este extremă, oasele par goale, lipsesc tumorile și chisturile; calcemia și fosforemia sînt scăzute; reechilibrarea aportului calcic și administrarea de vitamină D o vindecă.

Boala Paget a fost confundată cu osteoza fibro-chistică chiar de Recklinghausen. Această eroare este explicabilă prin existența unor leziuni osoase, comune în cele 2 boli. Pot servi la diagnosticul diferențial următoarele elemente: apariția ei exclusiv după 40—50 de ani, localizarea cu predominanță la craniu, tibie și femur, absența de tumori și chisturi, aspectul vătuit al oaselor la examenul radiografic, predominanța procesului fibros asupra celui de resorbție, calcemia și calciuria normale și creșterea masivă a fosfatazelor.

Rahitismul tardiv apare după 4 ani și uneori chiar în adolescență. În aceste cazuri apar deformații caracteristice rahitice ale epifizelor și numeroase deformații scheletice, care sînt singurele ce ar putea să inducă în eroare; lipsesc însă semnele umorale caracteristice ale osteozei și în schimb sînt prezente cele ale rahitismului; lipsesc tumorile și chisturile osoase.

Rahitismul renal poate să creeze dificultăți de diagnostic cu osteoza fibro-chistică nefro-litiazică. Totuși avem la îndemînă semne numeroase de diferențiere: apariția la un copil sau adolescent prezentînd o nefropatie în evoluție, anterior osteopatiei; tumorile și chisturile lipsesc; există o retenție de acid uric și de azot cu acidoză; sînt prezente semnele urinare ale unei nefrite.

Osteoporoza, care apare într-un mare număr de boli endocrine, poate fi luată în discuție în cazurile de osteoză fibro-chistică cu predominanță osteopatică. În aceste cazuri osteoporoza apare ca un simplu simptom, integrat într-un complex de semne, care definesc boala sau sindromul respectiv și care servesc la stabilirea diagnosticului diferențial. În acest caz vom utiliza semnele fundamentale care însoțesc un proces osteopatic în boala Basedow, boala Cushing, în acromegalie, în insuficiența ovariană de menopauză, în osteoza renală, în intoxicația saturnină etc.

În toate aceste cazuri procesul osteopatic este datorit alterărilor produse prin procesul morbid asupra suportului protidic pe care se fixează complexul fosfo-calcic, în timp ce în osteoza fibro-chistică punctul de atac îl reprezintă componenta minerală a osului.

Lipoidoza scheletului cuprinde localizările scheletice ale celor 3 boli cunoscute: xantomatoza cranio-hipofizară sau boala Schuller-Christian, boala Gaucher și boala Niemann-Pick. În aceste boli, pe lîngă semnele datorite localizării reticulo-endoteliozei în oase, găsim tabloul simptomatic caracteristic fiecăreia în parte. Astfel, în boala Schuller-Christian localizarea este mai frecventă în craniu, tumorile respectă corticala oaselor, lipsește sindromul umoral al osteozei, există frecvent o hipercolesterolemie, biopsia poate arăta prezența granulomului lipoidic, tumorile sînt sensibile la radioterapie.

În boala Gaucher leziunile osoase se însoțesc de splenomegalie și de punerea în evidență a celulelor Gaucher prin biopsia splenică sau sternală; lipsesc semnele umorale caracteristice osteozei fibro-chistice.

În diagnosticul bolii Niemann-Pick ne vom servi de biopsia hepatică sau splenică, cu evidențierea celulei încărcate cu fosfolipide. Și în această boală lipsește sindromul umoral al osteozei.

Tumorile osoase primitive sau metastatice vor fi diagnosticate ținînd seamă de caracterul clinic. Poate expune la o confuzie de diagnostic îndeosebi mielomatoza multiplă (boala Kahler). Ne ajută la diferențiere apariția în urină a proteinelor Bence-Jones; puncția osoasă sau biopsia evidențiază plasmocitul caracteristic; lacunele osoase sînt perfect delimitate, evoluția clinică este rapidă, spre caşexie.

Osteitele infecțioase se diferențiază ușor de osteoză, prin anamneză și prin caracterele clinice proprii infecțiilor osoase: supurație, febră, zone de necroză etc.

Osteopatiile localizate expun rareori la o confuzie cu osteoza fibro-chistică. Pot fi citate în aceste cazuri unele osteopatii care apar la copii, ca: osteita fibroasă localizată, chistul osos solitar, tumoarea cu mieloplaxe etc.

De un deosebit interes este osteoza fibro-chistică fără hipercalcemie, localizată unilateral, însoțită de pete pigmentare în regiunea respectivă, descrisă de Albright, în 1937. Nu s-au găsit modificări în paratiroidă. După autorul care a izolat această osteopatie, este vorba de o afecțiune neurogenă cu caracter constituțional.

Un loc asemănător îl ocupă poliostoza fibroasă displazică (boala Jaffé-Lichtenstein). Este o osteopatie localizată cel mai frecvent la capul femurului, tibie, mandibulă, bolta craniană, bazin, coaste

Scanned with OKEN Scanner

şi falange. Sindromul umoral al osteozei fibro-chistice lipseşte. Leziunea este datorită unui fibrom, care se dezvoltă în zona medulară şi invadează corticala. Apare între 10 şi 20 de ani şi evoluează insidios şi lent, cu tendinţă la stabilizare.

Etiologie. Osteita fibro-chistică este datorită excesului de parathormon secretat de adenomul paratiroidian. Nu se cunosc factorii care fac să apară tumoarea.

Osteoza fibro-chistică este mai frecventă la femei, în raport de 2 : 1 sau de 3 : 1. Ea apare la orice vîrstă, totuşi este mai frecventă între 30 şi 60 de ani, după Şereşevski şi Kalantorova între 30 şi 40 de ani, excepţional sub 10 ani. Noi am observat apariţia bolii la o tînără de 16 ani.

Unele cazuri au apărut după o sarcină, putînd fi puse în legătură cu hiperplazia paratiroidiană de graviditate, persistentă şi dezvoltată ulterior.

Morfopatologie. Cele mai caracteristice leziuni sînt tumoarea paratiroidiană şi leziunile osoase.

Adenomul paratiroidian este de obicei unic, dar poate fi şi multiplu.

În majoritatea cazurilor tumoarea este lipită de tiroidă, mai rar în interiorul acesteia. Au fost găsite adenoame şi la o mare distanţă de zona tiro-paratiroidiană, în mediastin.

Tumorile au mărimea unei cireşe sau prune, cîntărind circa 40 g; ele sînt lobulate, ovalare sau plate, de culoare galbenă, cu nuanţe pînă la brun închis.

În 8—10% din cazuri s-au găsit hiperplazii şi hipertrofii difuze, cuprinzînd toate paratiroidele, şi excepţional tumori maligne.

La studiul microscopic s-au găsit tipuri diferite: adenomul şi hiperplazia difuză. În ultimul caz, procesul ocupă toată glanda. Este format cel mai frecvent din celule clare, uneori din celule întunecate, iar în alte cazuri, din combinaţia acestor 2 tipuri. Nu s-a găsit nici o dată o tumoare sau hiperplazie formată din celule eozinofile.

Leziunile osoase sînt rezultatul unor procese contrarii: unul de distrugere şi altul de reconstrucţie. Primul proces depăşeşte în intensitate pe cel de-al doilea, de unde şi caracterul osteolitic caracteristic.

Leziunile se localizează în primul rînd în metafiza oaselor lungi, apoi în craniu, coloana vertebrală şi bazin, mai puţin în oasele mîinii şi ale piciorului. Procesul osteopatic începe din zona medulară, progresînd spre compactă şi periost. Acesta din urmă este indirect interesat, spre deosebire de ceea ce se întîmplă în rahitism şi osteomalacie.

În perioada de constituire deplină a bolii sau în stadiul caşetic oasele sînt moi, uneori flexibile, răsucite în chipul cel mai diferit, strîmbate de fracturi prost consolidate, deformate de chisturi şi tumori cu aspectul unui lemn putred găurit de viermi.

Intensitatea procesului fibro-chistic nu este egală pentru toate oasele, dar nici un os nu-i pe deplin sănătos.

La nivelul alveolelor dentare procesul osteo-distrofic conduce la apariţia laminei dure, în timp ce aceasta este prezentă în osteoporoza generalizată, de unde marea importanţă pe care o poate avea acest semn în diagnosticul bolii.

Se dezvoltă de asemenea un ţesut osteoid, prin acţiunea osteoblaştilor. Dar această reconstrucţie osoasă nu poate înlocui osul topit şi este, la rîndul ei, supusă acţiunii litice a osteoclaştilor. Se realizează astfel tabloul unei osteite fibroase care, în fond, nu este specifică bolii Recklinghausen, întrucît apare ori de cîte ori organismul este supus unei decalcificări rapide prin acidoză.

În evoluţia lui acest proces conduce la apariţia tumorilor brune şi a chisturilor osoase. Tumorile brune se formează în ţesutul fibros; ele au dimensiuni variate, de la cele mai mici pînă la acelea ale unui pumn sau cap de copil. Sînt formate din celule gigante multinucleate (mieloplaxe), de origine reticulo-endotelială, cu protoplasmă bazofilă, încărcată cu hemosiderină provenită din focarele hemoragice ale măduvei. Apar mai curînd ca un proces reacţional, decît tumoral.

În aceste tumori cu mieloplaxe pot apărea focare de necroză sau hemoragie şi care duc, în consecinţă, la formarea chisturilor. Acestea sînt goale sau pline, cu un coagul albuminos, amestecat cu globule roşii, leucocite, resturi celulare, colesterol etc.

Morfopatologia celorlalte organe şi ţesuturi interesate în osteoza fibro-chistică are aspectul cunoscut al nefropatiilor litiazice, al bronşitei cronice şi al pneumoniei interstiţiale. Leziunile celorlalte organe şi ţesuturi sînt mai puţin cunoscute.

Leziunile renale sînt cele mai frecvente şi importante pentru contextul clinic. Se întîlnesc la acest nivel nefro-litiaza şi nefro-calcinoza. În primul caz este vorba de precipitarea sărurilor fosfo-calcice şi oxalice, datorită hipercalcemiei şi favorizate de infecţii, de obstrucţii şi de alcalinizarea urinii.

Nefrocalcinoza este realizată de precipitaţii fosfo-calcice în tubii renali s-au în interstiţii.

Scanned with OKEN Scanner

Patogenia osteozei fibro-chistice este lămurită numai în parte.

Relaţia patogenică dintre osteoza fibro-chistică şi secreţia paratiroidiană în exces este demonstrată prin existenţa unui adenom paratiroidian, prin dispariţia bolii după extirparea acestuia şi prin reproducerea experimentală a osteozei fibro-chistice prin administrarea prelungită de parathormon la animale.

Osteoza fibro-chistică este datorită excesului de hormon paratiroidian care mobilizează calciul din oase, creşte calcemia şi scade fosfatemia, creşte eliminarea urinară de calciu şi fosfat.

În patogenia etapei tisulare au fost propuse o serie de explicaţii, dar nici una nu este satisfăcătoare. Vom cita cîteva din cele mai cunoscute ipoteze patogenice.

Scăderea pragului renal al excreţiei de fosfor sub acţiunea parathormonului, cu deplasarea complexului fosfo-calcic din oase, a fost susţinută de Albright. Această ipoteză nu explică leziunile histologice ale bolii şi nici cazurile în care fosforul nu se mai elimină în exces din cauza insuficienţei renale, şi apar hiperfosfatemia şi depozitele fosfo-calcice din organe, ceea ce trădează un exces de fosfor în organism.

Pe de altă parte, administrarea parathormonului după ligatura ureterelor — deci blocarea pierderii de fosfor — nu împiedică apariţia hipercalcemiei.

Nici teoria acţiunii directe a osteoclaştilor pe ţesutul osos, cu eliberarea consecutivă de calciu, nu poate fi susţinută, pentru că nu explică hipofosforemia, şi nu ţine seamă de faptul că reacţia osteoclastă este consecinţa demineralizării, ca un efect nespecific.

Mai apropiată de realitate pare a fi teoria demineralizării părţilor moi. Ca urmare a acestui fenomen şi a acidozei apare eliberarea compensatoare de calciu din oase, cu intervenţia secundară a osteoclaştilor.

Tratament. Singura rezolvare terapeutică valabilă a osteozei fibro-chistice este extirparea tumorii paratiroidiene sau a unei părţi din ţesutul hiperplazic.

Este recomandabil să se încerce prin toate mijloacele să se precizeze localizarea tumorii; în 10% din cazuri acest lucru este posibil prin explorarea radiologică.

În intervenţia operatoare trebuie să ţinem seama de faptul că tumoarea poate fi localizată pe o zonă întinsă de la git pînă în mediastinul posterior şi că pot exista două tumori. Nu trebuie să extirpăm paratiroide normale, dacă n-am găsit tumoarea la prima intervenţie. S-au citat cazuri în literatură care au necesitat mai multe intervenţii pînă la precizarea localizării adenomului paratiroidian.

În cazul hiperplaziei difuze se va lăsa aproximativ 200 mg de ţesut paratiroidian. Persistenţa unei calciurii şi a hipercalcemiei după primele 2—4 zile de la operaţie indică o extirpare insuficientă în cazul unei hiperplazii difuze, o extirpare a unei pseudotumori sau existenţa unor adenoame multiple.

Pentru a preveni extirparea unui ţesut în aparenţă paratiroidian, este totdeauna necesar să practicăm examenul microscopic intraoperator.

Tetania apare în cel puţin 50% din cazuri. Pentru prevenirea accidentelor tetanice se vor administra doze mari de calciu, pînă la 5—6 g pe zi, pe cale bucală sau în injecţii, asociate cu doze mari de vitamina D_2. Se poate administra şi dehidrotahisterol (AT 10), 20 mg zilnic sau extract paratiroidian, 100—250 u. zilnic. În perioada postoperatoare regimul va fi bogat în calciu şi sărac în fosfor.

Profilaxia tetaniei postoperatoare se va face prin respectarea paratiroidelor normale şi printr-o tehnică îngrijită. Dacă nu se găseşte tumoarea, nu se vor extirpa paratiroide normale.

Tetania poate persista multe luni, pînă la recalcificarea osoasă. În aceste cazuri calciuria şi fosfaturia sînt scăzute, cu o fosfatază serică crescută.

În sfîrşit, poate apărea o tetanie cu caracter definitiv, prin extirparea nedorită a paratiroidelor sau prin excizia în exces a unei glande hiperplazice.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultatele operatoare sînt foarte bune, dacă s-a operat în stadiul precoce al bolii, înainte de apariţia deformaţiilor osoase şi a calcinozei. În aceste cazuri vindecarea este completă.

Rezultatele sînt mai puţin bune dacă se operează bolnavi cu deformaţii intense sau cu nefro-litiază. În aceste cazuri se obţine numai dispariţia decalcificării, fără a modifica cursul fatal spre caşexie progresivă şi moarte prin insuficienţă renală.

Faptele de mai sus subliniază încă o dată marea importanţă a diagnosticului precoce al osteozei fibro-chistice şi a intervenţiei făcute la timp. Nu există tratament medical al acestei boli decît în perioada postoperatoare imediată sau tardivă.

În cele 6—12 luni care urmează extirpării tumorii paratiroidiene se va asigura un echilibru fosfo-calcic, pînă la recuperarea completă a bolnavului, prin administrarea de clorură de calciu pînă la 2 g pe zi, sau de lactat de calciu 4—6 g. Se va da şi vitamină D_2 şi vitamina A.

Dacă s-au format calculi renali voluminoşi, se va interveni chirurgical, după echilibrarea bolnavului. Pentru a preveni formarea de noi calculi, se va recomanda un regim alimentar acidifiant şi se va administra clorură de amoniu.

CORTICOSUPRARENALA

NOŢIUNI DE MORFOLOGIE ŞI FIZIOLOGIE

Anatomia glandei suprarenale este relativ simplă. Cele 2 glande au înfăţişarea unei bonete turtite sau a unei piramide în dreapta şi a unei semiluni în stînga. Polul superior şi marginea superointernă a rinichiului vin în contact cu faţa inferioară a suprarenalelor. Greutatea fiecărei glande variază între 5 şi 7 g, dimensiunile între 4 şi 6 cm lungime, 2 şi 3 cm lăţime şi 2 şi 8 cm grosime.

Suprarenala dreaptă este situată sub ficat, în dreptul vertebrelor D_{11} şi D_{12}, are contact anterior şi medial cu vena cavă inferioară. Suprarenala stîngă este situată ceva mai anterior şi mai inferior, în dreptul vertebrei L_1; ea are raporturi cu hilul rinichiului stîng şi cu aorta medial, iar anterior cu pancreasul şi cu vasele splenice.

Ambele suprarenale au o lojă fibroasă, comună cu rinichiul. Suprarenalele sînt bine fixate, în timp ce rinichiul se poate deplasa.

Irigaţia arterială a suprarenalelor este dată de arterele suprarenale superioare, medii şi inferioare, care-şi au originea în arterele diafragmatice inferioare, renale şi aortă: irigaţia arterială este separată pentru corticală şi medulară. În corticală, arterele scurte se deschid în sinusoide: din acestea se nasc capilarele venoase, care pătrund în medulară şi sînt colectate în ultimă instanţă în vena centro-medulară, care se continuă cu vena suprarenală tributară în dreapta venei cave inferioare, iar în stînga venei renale. Arterele lungi străbat corticala şi ajung în medulară, unde se capilarizează. Numeroase vene accesorii trec în venele capsulei adipoase a suprarenalei şi pătrund în venele diafragmatice, intercostale şi renale.

Vasele limfatice formează un plex periferic subcapsular şi unul central medular. Ganglionii limfatici tributari vaselor limfatice suprarenale sînt situaţi la dreapta preaortic şi înaintea stîlpilor diafragmatici, iar la stînga, prediafragmatic şi în hilul renal.

Suprarenalele primesc inervaţia principală din marele splanhnic, din nervul frenic şi ganglionul semilunar, care trimit fibre preganglionare, care fac sinapsă în medulară; alte fibre formează un plex la suprafaţa glandei, plexul suprarenal. Fibrele nervoase şi plexurile au legături cu plexurile celiac şi renal.

Suprarenalele accesorii pot fi de 3 feluri: constituite numai din ţesut cortical sau medular, ori din ambele ţesuturi. Frecvenţa şi compunerea lor sînt extrem de variabile. Omul are rareori, comparativ cu alte specii, suprarenale accesorii. Suprarenalele accesorii se găsesc în capsula glandei, la capătul superior al lojii renale, în parenchimul renal etc.

Structura histologică a suprarenalei este diferită în corticală şi medulară. O secţiune frontală prin glandă pune în evidenţă o zonă centrală roşcată şi una periferică gălbuie. Este de reţinut că medulara reprezintă 1/10 din greutatea glandei.

Corticala este constituită din 3 lame, de grosime inegală, şi anume: glomerulara, fasciculata şi reticulata.

Scanned with OKEN Scanner

Lama glomerulară este cea mai periferică şi cea mai subţire, reprezentînd 10—15% din corticală. Celulele sale sînt aşezate în cuiburi şi ghirlande, au dimensiuni reduse şi o slabă încărcare lipidică.

Lama fasciculată ocupă cea mai mare parte din corticală. Este formată din celule mari, de 20—30 microni, poliedrice, aşezate în cordoane, încărcate cu granulaţii lipidice, colesterol, grăsimi neutre şi vitamină C.

Lama reticulară este cea mai profundă, la frontiera cu porţiunea medulară; cuprinde 8—15% din corticală. Este formată din celule de dimensiuni mici şi mijlocii, aşezate în reţea, încărcate cu granulaţii lipidice fine şi cu pigment.

Semnificaţia histo-funcţională a acestor zone a fost mult discutată. O serie de cercetări experimentale au arătat că lama glomerulară are capacităţi regenerative. Dacă se enuclează suprarenala din capsulă şi rămîn numai cîteva grupe de celule glomerulare, din acestea se regenerează întreaga corticală. Fenomenul nu se produce dacă se îndepărtează glomerulara şi se păstrează fasciculata şi reticulata.

Cercetările recente de histochimie, fără a elimina rolul citoplastic al glomerularei, îi acordă rol de zonă secretoare a mineralocorticoizilor, iar zonei fasciculate, a glucocorticoizilor.

Hipofizectomia este urmată de atrofia zonelor fasciculată şi reticulată, cu păstrarea integrităţii zonei glomerulare. Acest fenomen coincide cu absenţa tulburărilor în metabolismul apei şi electroliţilor după hipofizectomie.

În raport cu starea funcţională, au fost observate modificări în mitocondrii şi corpii Golgi, al căror număr şi dimensiuni cresc în hiperfuncţie şi scad în hipofuncţia corticosuprarenalei.

Punerea în evidenţă a 17-cetosteroizilor cu noile tehnici de citochimie (reacţia Schiff etc.) n-au pus în evidenţă aceste substanţe în zona reticulară, care constituie locul de origine al androgenilor. Originea substanţelor androgene şi estrogene este readusă astfel în discuţie.

Porţiunea medulară a suprarenalei este constituită din celule cromafine poliedrice, dispuse în cordoane larg anastomozate, înconjurate de sinusuri vasculare.

Într-o măsură variabilă, după specii, în medulară se mai găsesc microganglioni, formaţi din celule simpatice. În jurul acestor celule se termină fibrele preganglionare aduse de ramurile nervoase ale plexului suprarenal.

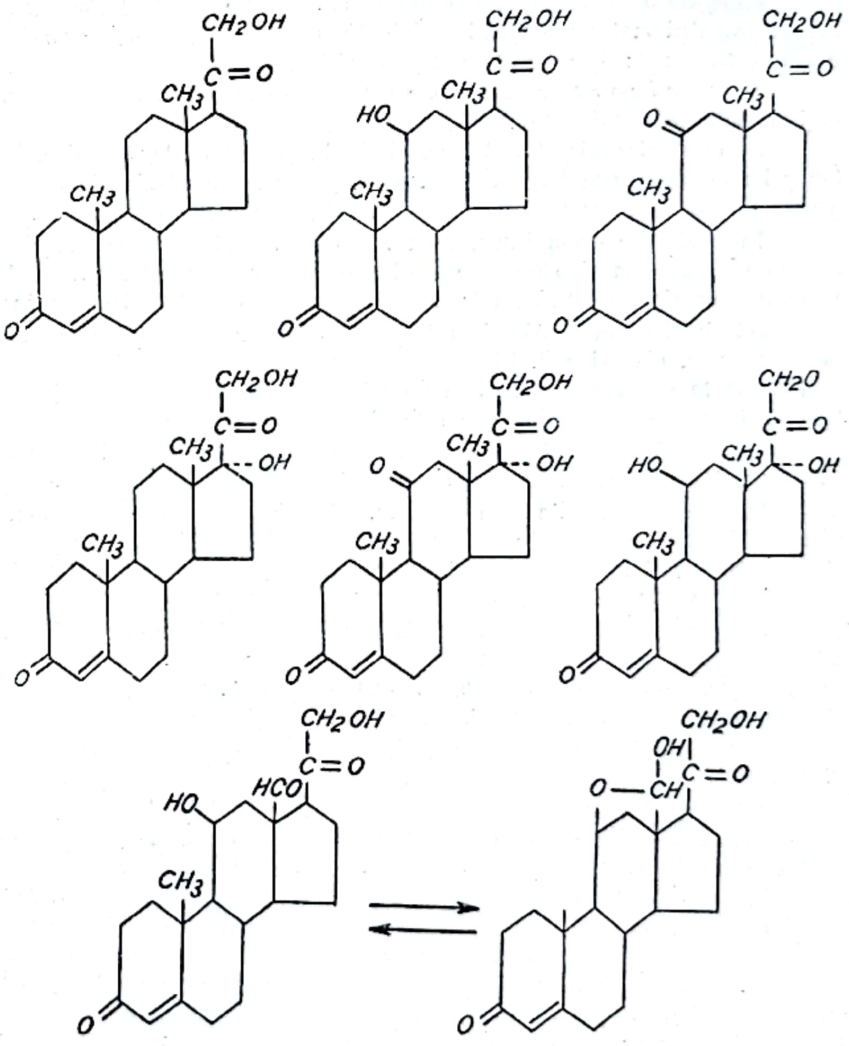


Fig. 132 — Cei 7 hormoni steroizi specifici corticalei suprarenale.

Cortica la secretă cu exclusivitate 2 categorii de hormoni: mineralo-corticoizii şi glucocorticoizii (Selye) şi un număr de hormoni care mai sînt secretaţi şi de ovar, testicul şi placentă, cum sînt hormonii din grupa estrogenă, progesteronică şi androgenă.

Hormonii corticoizi (fig. 132). Clasificarea în mineralo- şi glucocorticoizi este în bună parte schematică, întrucît cele 2 activităţi se suprapun adesea, cum este cazul cu aldosteronul.

Scanned with OKEN Scanner

Toţi hormonii steroizi derivă în mod teoretic din norestran sau ciclopentanoperhidrofenantren, hidrocarbură saturată cu 17 atomi de carbon şi 4 inele.

Prin creşterea numărului de atomi de carbon, prin prezenţa şi poziţia funcţiei cetonice şi hidroxilice sînt caracterizate structurile diferite ale estrogenilor, androgenilor, mineralcorticoizilor şi glucocorticoizilor. Fracţiunea cu cel mai mic număr de atomi de carbon este estrona cu 18, urmează grupul androgenilor cu 19 atomi de carbon, şi cei 7 hormoni cu 21 de atomi de carbon, în care sînt cuprinşi mineralo- şi glucocorticoizii.

Corticosuprarenala secretă un mare număr de steroizi, dintre care numai o parte sînt specifici acestei glande, ceilalţi fiind de tipul celor secretaţi de gonade şi de placentă.

În capitolul de faţă vom discuta numai hormonii specifici suprarenalei, activi biologic.

Din punct de vedere chimic, toţi sînt derivaţi ai pregnenului, deci compuşi cu 21 de atomi de carbon.

După proprietăţile farmacodinamice, corticosteroizii au fost împărţiţi în mineralocorticoizi şi glucocorticoizi. Această clasificare deşi comodă, întrucît rezumă 2 categorii mari de acţiuni biologice, trebuie luată sub rezerva faptului că aceste acţiuni se regăsesc adesea în acelaşi compus. Ceea ce importă în practică este însă predominanţa uneia din cele 2 fracţiuni.

Mineralocorticoizii intervin în metabolismul apei şi al electroliţilor, aşa cum ne-o arată tulburarea acestui metabolism în insuficienţa suprarenală şi în hipercorticism. Sînt cunoscuţi 2 hormoni din această grupă: dezoxicorticosteronul şi aldosteronul.

Dezoxicorticosteronul a fost considerat ca fiind compusul cu cea mai importantă acţiune mineralocorticoidă.

Acţiunea dezoxicorticosteronului devine evidentă la organismele cu insuficienţă suprarenală (experimental la animalele suprarenalectomizate iar în clinică la bolnavii cu boala Addison), unde prezenţa celorlalţi hormoni nu o poate contrabalansa.

În condiţiile de mai sus, administrarea dezoxicorticosteronului produce o retenţie de sodiu, clor şi apă, precum şi o creştere a eliminării de potasiu şi fosfor. În doza necesară, modificările de mai sus reprezintă readucerea la normal a valorilor patologice din insuficienţa suprarenală.

Administrat în cantităţi mai mari, apar fenomenele de supradozare: edeme, retenţie exagerată de sodiu, clor şi apă, hipertensiune, tulburări cardiace şi creşterea volumului plasmatic. Regimul bogat în sodiu şi carenţat în potasiu agravează simptomele de supradozaj. În acest caz, apar tulburări de motilitate, datorite înlocuirii potasiului din fibra musculară prin sodiu.

Cercetările lui Soffer şi colaboratorii, făcute pe bolnavii cu hiperfuncţie suprarenală, pun în evidenţă şi un alt tip de acţiune a dezoxicorticosteronului asupra metabolismului mineral.

La bolnavii cu sindrom Cushing, administrarea acestui hormon, urmată de o injecţie intravenoasă de clorură de sodiu, a produs o pierdere considerabilă de clorură de sodiu prin urină, în timp ce indivizii normali, trataţi în mod similar, prezentau o retenţie crescută de sodiu.

Dezoxicorticosteronul poate menţine în viaţă animalul suprarenalectomizat. Pentru acest motiv este utilizat ca standard de comparaţie în testele de supravieţuire, pentru controlul preparatelor de suprarenală. La şobolanul suprarenalectomizat, doza zilnică pentru supravieţuire şi menţinerea creşterii normale este de 0,067—0,1 mg DOCA. Corticosteroizii 11-oxigenaţi au o acţiune mai slabă în ceea ce priveşte întreţinerea vieţii. Fracţia amorfă (reziduul de la cristalizarea steroizilor, din care s-a izolat recent aldosteronul) a fost găsită de 2—3 ori mai activă la şobolan decît dezoxicorticosteronul.

Acţiunea dezoxicorticosteronului asupra metabolismului glucidic este practic neglijabilă, acest compus fiind inactiv în testul glicogenului hepatic la animalul suprarenalectomizat. Lipsa efectului de fixare a glicogenului hepatic este în legătură cu absenţa oxigenării în C_{11} (grupare ceto- sau hidroxi-) şi în C_{17} (grupare hidroxi-). (Prezenţa oxigenului la atomii de carbon arătaţi caracterizează steroizii cu acţiune asupra metabolismului glucidic.)

Sediul de elaborare a dezoxicorticosteronului este, după majoritatea probelor, în zona glomerulară. Această zonă este pusă în repaus funcţional prin administrare de dezoxicorticosteron. Solicitarea funcţională prin regim hipoclorurat produce efectul opus; zona glomerulară devine hiperactivă.

Aldosteronul a fost izolat în 1953; s-a dovedit a fi cel mai puternic mineralocorticoid.

Comparat cu DOCA (dezoxicorticosteronul) trebuie spus de la început că raportul dintre acţiunea de retenţie a sodiului şi de eliminare a potasiului nu mai este acelaşi. Astfel, în timp ce puterea de retenţie a sodiului este de 10—30 de ori mai mare decît a DOCA (şi de 500 de ori mai mare ca a hidrocortizonului), efectul asupra excreţiei de potasiu este numai de 5 ori mai mare.

În acest fel se explică faptul că în testul Simpson şi Tait, prin care se măsoară raportul dintre Na şi K excretat, aldosteronul este de 120 de ori mai puternic decît DOCA. Faptul se

datorește disproporției care există între retenția de sodiu și excreția de potasiu, produsă de aldosteron, în comparație cu DOCA.

Aldosteronul are, alături de acțiunea mineralocorticoidă, și un efect glucocorticoid, care este de 3 ori mai slab decît al cortizonului. Se atrage atenția că aldosteronul este un compus 11-oxigenat (posedă deci gruparea caracteristică a glucocorticoizilor).

Alături de aceste efecte, aldosteronul produce o scădere a eozinofilelor circulante. Efectul este de 2—4 ori mai slab decît cel al cortizonului.

În menținerea echilibrului hipofizo-suprarenal, în care s-a dovedit că hidrocortizonul și cortizonul au acțiunea cea mai netă, aldosteronul intervine și el, deși într-o măsură mai mică.

Capacitatea aldosteronului de a menține în viață animalele suprarenalectomizate este de 25—30 de ori mai mare decît a dezoxicorticosteronului. În boala Addison, doze de 100—400 micrograme zilnic sînt suficiente pentru a menține bolnavii în stare bună.

La om, nivelul aldosteronului în sîngele periferic a fost găsit de 0,08 micrograme la 100 ml.

Cortizonul este, alături de hidrocortizon, principalul hormon corticosuprarenal al metabolismului glucidic. Acțiunea sa constă în creșterea glicogenului hepatic prin dublul proces al neoglucogenezei și al moderării consumului de glucoză de către țesuturi, creșterea azotului urinar și tendința la menținerea glicemiei spre limitele superioare sau creșterea ei în stările patologice.

În ceea ce privește intensitatea de acțiune, cortizonul ocupă în testul glicogenului hepatic, la șobolanul sau șoarecele suprarenalectomizat, locul al doilea după hidrocortizon.

Dozele necesare de cortizon sînt 5—10 micrograme pentru șoarece și 125—130 micrograme pentru șobolan. În raport cu hidrocortizonul, este de 2 ori mai puțin activ.

În condiții obișnuite, cortizonul are la animal o acțiune de 30 de ori mai slabă decît dezoxicorticosteronul în privința retenției saline. În dozele în care acțiunea pe metabolismul glucidic este optimă, aceea pe metabolismul mineral este neglijabilă.

În experiment acut și în doze mari, cortizonul produce excreție de sodiu, clor și potasiu (la animalul întreg).

Cortizonul produce de asemenea atrofia timusului, a ganglionilor limfatici și scăderea eozinofilelor sanguine. Are o intensă acțiune antiflogistică și antialergică. El crește rezistența animalelor la infecții acute și scade permeabilitatea vasculară, după cum au arătat Gonciarova și Smirnov.

Cortizonul este capabil să mențină în viață animalele și omul după suprarenalectomie.

Hidrocortizonul este considerat ca adevăratul hormon corticosuprarenal al metabolismului glucidic. El are proprietăți biologice foarte apropiate de ale cortizonului; în testul glicogenului hepatic este de 2 ori mai activ.

În testul eozinopenic este ceva mai slab decît cortizonul și mult mai activ decît acesta ca antiinflamator și antialergic în testul cu histamină. Hidrocortizonul protejează animalele împotriva *stress*-ului.

Intensitatea atrofiei ganglionilor limfatici produsă de hidrocortizon este mai redusă în comparație cu cea a cortizonului.

Hidrocortizonul produce la om o retenție tranzitorie de apă, sodiu, clor, ducînd uneori la edeme. Efectul se inversează după prelungirea tratamentului.

Hidrocortizonul și cortizonul stimulează secreția de pepsină și tripsină. Ei inhibează melanogeneza cutanată, prin reducerea secreției de intermedină. S-a constatat că la oamenii cu suprarenalectomie totală este necesară o administrare de 30—50 mg de cortizon pentru a preveni pigmentarea.

Corticosteronul este primul steroid activ izolat din suprarenală; este un compus cu o activitate fiziologică slabă, atît de tip mineralocorticoid, cît și glucocorticoid.

Capacitatea de retenție sodică este aproximativ de 20—30 de ori mai redusă decît a dezoxicorticosteronului (DOCA). În cazurile de boală Addison, răspunsul la proba încărcării cu apă este redus. Administrat parenteral sau oral, scade Na și Cl urinar și produce o eliminare crescută de K. Administrat în doze mari, în experiment acut, acțiunea asupra Na și Cl se inversează, întrucît se produce o creștere în eliminarea acestor compuși, cu menținerea eliminării crescute de K.

Acțiunea glucocorticoidă, deși mai slabă decît a cortizonului, se manifestă în boala Addison prin creșterea rezistenței la hipoglicemia de post și ameliorarea curbei de toleranță a glucozei.

Corticosteronul nu produce eozinopenie. Este activ în testele de supraviețuire, deși de 6 ori mai slab decît DOCA.

Dehidrocorticosteronul este un compus asemănător cu precedentul din punctul de vedere al activității biologice. Este interesant prin faptul că prin 17-hidroxilare în laborator dă naștere cortizonului, glucosteroid de mare valoare terapeutică.

17-hidroxi-11-dezoxicorticosteronul este un compus cu activitate biologică foarte slabă. La om, administrat în doze mari, produce o retenție slabă de clor și sodiu. Acest hor-

mon nu are nici o acţiune asupra potasiului şi nici asupra eozinopeniei, nu intervine în metabolismul glucidic, nu produce limfopenie sau neutropenie, nu scade excreţia 17-cetosteroizilor.

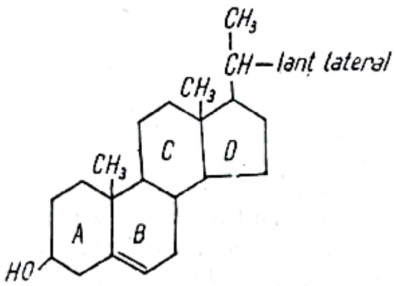
Biosinteza hormonilor corticosteroizi. Cercetările făcute cu ajutorul perfuziilor, al omogenatelor de suprarenală, precum şi utilizarea precursorilor marcaţi, au clarificat în bună parte biosinteza corticosteroizilor suprarenali.

De multă vreme era cunoscută bogăţia corticosuprarenalei în colesterol şi scăderea acestei substanţe după administrarea de corticotrop. Astăzi este demonstrat că, atît colesterolul, cît şi acetatul, sînt precursori ai corticosteroizilor. Ambii compuşi pot fi sintetizaţi în organism.

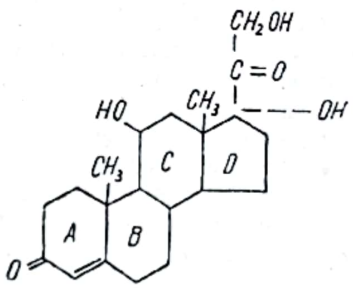
Perfuzia suprarenalei de bou cu colesterol marcat cu C_{14} a dat naştere la hidrocortizon şi corticosteron radioactiv. Acetatul marcat, perfuzat în acelaşi fel, în prezenţa corticostimulinei a făcut să apară în lichidul de perfuzie hidrocortizon marcat.

Între precursori şi forma definitivă a hormonilor se intercalează o serie de procese de tip enzimatic, dînd naştere formelor intermediare şi permiţînd trecerea de la o formă la alta. Pentru a ilustra tipul remanierilor pe care le suferă colesterolul ca precursor, să examinăm diferenţa dintre acesta şi hidrocortizon, principalul glucosteroid al suprarenalei.

Comparînd acest compus cu colesterolul remarcăm: *a)* o dublă oxidare în inelul *A*: apariţia dublei legături în C_4 şi înlocuirea grupării oxidrilice din C_3 cu una cetonică. Această configuraţie a inelului *A* este comună tuturor steroizilor specifici suprarenalei (cu 21 C) şi este strict necesară activităţii hormonale; *b)* în inelul *C* s-a produs la atomul C_{11} o hidroxilare (grupare necesară activităţii glucosteroizilor); *c)* acelaşi proces de hidroxilare se observă la atomul C_{17}, fapt care intensifică puternic acţiunea pe metabolismul glucidic a acestui compus; *d)* în sfîrşit, scoaterea lanţului



Colesterol



Hidrocortizon

lateral din C_{17}, precum şi apariţia grupării cetonice în C_{20} şi hidroxi- în C_{21} completează configuraţia hormonului şi indică tot reacţii de oxidare suferite de molecula de colesterol în cursul biosintezei.

Acesta este în linii mari tipul proceselor enzimatice care intervin în biosinteza corticosteroizilor.

Între cele 2 tipuri extreme luate ca exemplu se situează însă o serie de compuşi intermediari, transformările urmînd o anumită ordine.

Perfuzia suprarenalei de bou cu sînge omolog citratat a permis identificarea în mediul de perfuzie a corticosteroizilor, iar adăugarea de corticostimulină la mediul de perfuzie a produs o creştere a cantităţii hormonilor, de la 17 la 30 micrograme/min.

Din aceste experienţe reiese că: *a)* suprarenala este capabilă să sintetizeze corticosteroizii pe socoteala precursorilor aflaţi în sînge; *b)* corticostimulina amplifică în mod remarcabil capacitatea de sinteză hormonală a suprarenalei.

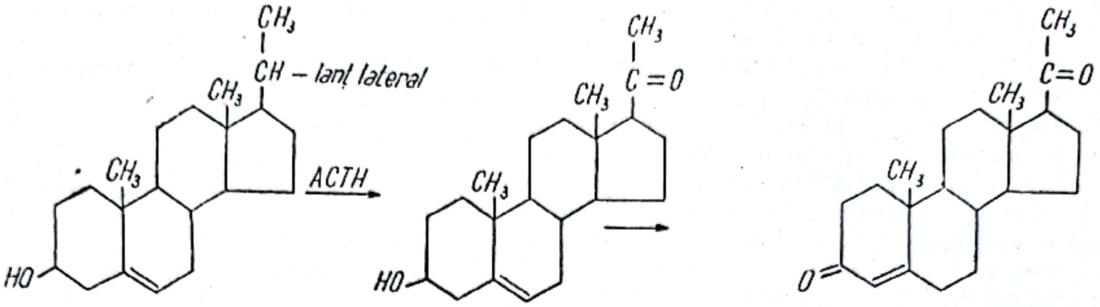
În ce punct al sintezei intervine corticostimulina? Adăugarea la lichidul de perfuzie a diverşilor steroizi, în prezenţa sau absenţa corticostimulinei, a clarificat chestiunea punctului în care aceasta intervine în sinteza hormonală. Astfel s-a constatat că dacă se perfuzează suprarenala cu 11-dezoxicorticoizi (DOC şi 17-hidroxi-11-dezoxicorticosteron) se obţin, compuşii respectivi 11-hidroxilaţi: corticosteronul şi hidrocortizonul.

Adăugarea de corticostimulină nu modifică randamentul şi nici viteza reacţiei. Rezultă că pentru 11-hidroxilare, corticostimulina nu este necesară. 11-hidroxilarea este o reacţie specifică suprarenalei, căci nu se poate obţine prin perfuzia altor organe.

Experienţe analoge, făcute cu progesteron sau cu pregnenolon, arată că perfuzia suprarenalei dă naştere la hidrocortizon şi corticosteron. Această reacţie are loc de asemenea şi în absenţa corticostimulinei şi arată că intervenţia corticostimulinei nu este necesară nici pentru reacţiile de oxidare din inelul *A* şi nici pentru 17- şi 21-hidroxilare.

Scanned with OKEN Scanner

S-au cercetat ulterior precursori mai îndepărtaţi ai steroizilor suprarenali şi s-a găsit că hormonul corticotrop este necesar sintezei a 2 compuşi, şi anume: pregnenolonul, precursor al seriei de steroizi cu 21 atomi de carbon (glucocorticoizii), şi dehidroepiandrosteronul, pentru seria cu 19 atomi de carbon (androgenii).



Biosinteza corticosteroizilor cu 21 C. Perfuzînd suprarenala cu colesterol în prezenţa corticostimulinei s-a obţinut de 18 ori mai mult corticosteron şi hidrocortizon decît în absenţa acesteia.

Reiese că stimularea hipofizară pentru sinteza steroizilor suprarenali are loc într-o fază anterioară progesteronului. Compusul intermediar dintre colesterol şi progesteron fiind pregnenolonul, s-a dedus că stimularea hipofizară intervine în conversiunea colesterolului în pregnenolon.

Într-adevăr, după cum s-a văzut, acest compus o dată format, corticostimulina nu mai este necesară sintezelor ulterioare.

Calitatea de compus intermediar a progesteronului reiese din experienţa care arată că perfuzînd suprarenala cu pregnenolon se obţine progesteron, dacă lichidul de perfuzie este trecut o singură dată prin glandă; dacă operaţia se repetă de cel puţin 8 ori, se obţine 17-hidroxicorticosteron sau corticosteron.

Tot experienţe de perfuzie dovedesc că 17-hidroxilarea se face pe molecula de progesteron, deci înainte ca lanţul lateral caracteristic al steroizilor să ia forma oxidată caracteristică. În acest caz, gruparea OH din C_{21} împiedică 17-hidroxilarea.

Biosinteza aldosteronului. Omogenatul de suprarenală de bou, incubat în prezenţa nicotinamidei, acidului formic şi glucozei, creşte de cîteva ori conţinutul în aldosteron al omogenatului. Adăugarea în plus de adenozintrifosfat accentuează remarcabil procesul (creşte de 12—19 ori valoarea iniţială). Experienţele făcute cu diverşi precursori posibili au dat rezultate pozitive cu dezoxicorticosteron, care creşte conţinutul în aldosteron de 2—3 ori faţă de valorile optime obţinute prin procedeele de mai sus.

Enzimele biosintezei corticosteroizilor. Procesele de biosinteză amintite mai sus se efectuează prin mecanisme de ordin enzimatic. Hidroxilarea în C_{11}, C_{17}, C_{21} se produce cu ajutorul unor enzime corespunzătoare. Suprarenala conţine hidroxilaze pentru poziţiile 6-α, 6-β, 11-β, 16-α, 17-α şi 21. Acest fapt indică existenţa unui mare număr de derivaţi, dintre care majoritatea nu au fost încă izolaţi.

Alături de aceste enzime se admite existenţa unei 11-dehidrogenaze care transformă gruparea 11-hidroxi în 11-ceto. În acest fel, hidrocortizonul este transformat în cortizon, iar corticosteronul în 11-dehidrocorticosteron.

O altă oxidază importantă este 3-β-dehidrogenaza, care transformă gruparea Δ^5-3-β-hidroxi, caracteristică pregnenolonului şi dehidroepiandrosteronului (precursori ai steroizilor cu 21, respectiv 19 atomi de carbon), în Δ^4-3-ceto, dînd naştere respectiv la progesteron şi la Δ^4-androsten-3,17-dion.

Circulaţia şi formele de eliminare urinară a hormonilor suprarenali. Formele sub care hormonul suprarenal circulă în sînge nu sînt identice cu cele eliminate prin urină. Diferenţa priveşte, atît structura nucleului, cît şi faptul că în sînge hormonii circulă în marea majoritate sub formă liberă, în timp ce compuşii eliminaţi prin urină sînt sub formă conjugată.

În sîngele periferic s-au găsit pentru steroizii cu 21 de atomi de carbon valorile următoare la 100 ml plasmă: hidrocortizon 13,8 micrograme, cortizon 3,9 micrograme, corticosteron 14,7 micrograme, 11-dehidrocorticosteron 5,7 micrograme (Morris şi Williams).

Administrarea de corticostimulină produce o creştere marcată, în special a corticosteronului şi hidrocortizonului. Starea de repaus sau mişcare influenţează foarte mult gradul acestei creşteri care este mai redusă în timpul mişcării.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre steroizii din seria androstanului (cu 19 atomi de carbon), dehidroepiandrosteronul a fost determinat cantitativ în sîngele periferic. Valoarea găsită la bărbat este de 40,5 micrograme la 100 ml plasmă. Androsteronul determinat împreună cu etiocolanolonul: 18 micrograme la 100 ml plasmă.

La femeie, după 2 zile de la menstruaţie, valorile sînt asemănătoare cu ale bărbatului; la mijlocul ciclului ele sînt net superioare.

Dehidroepiandrosteronul a fost găsit crescut în sînge în hiperplazia congenitală a suprarenalei şi în neoplasmul suprarenal.

Scopul cunoaşterii şi determinării în urină a hormonilor suprarenali este de a obţine o oglindă a hormonilor din circulaţie şi, în consecinţă, a funcţiei suprarenalei însăşi.

Dar, după cum observă Dorfman, datele cantitative asupra unui metabolit urinar devin semnificative numai dacă se cunoaşte relaţia dintre hormoni şi metabolismul urinar. Acest autor a elaborat o schemă de grupare a metaboliţilor, în raport cu hormonii din care derivă.

Dehidroepiandrosteronul se elimină în parte ca cetonă, în parte sub formă de metaboliţi specifici (proveniţi numai din dehidroepiandrosteron): Δ^5-androsteron-3-β-17-β-diol, Δ^5-androsten-3-β-16-α-17-β-triol; al treilea mod de eliminare include metaboliţi comuni cu ai altor hormoni suprarenali; aceştia sînt: androsteronul şi izomerul său etiocolanolonul. Aceşti metaboliţi pot proveni şi din steroizii din seria pregnanului (cu 21 de atomi de carbon).

Metaboliţii progesteronului şi dezoxicorticosteronului. Aceşti hormoni au drept metabolit comun pregnandiolul şi pregnenolonul. Dezoxicorticosteronul are în plus un metabolit specific: pregnan-3-α-21-diol-20-on.

Metaboliţii cortizonului şi hidrocortizonului. Nu pot fi deosebiţi pentru fiecare din cei 2 hormoni şi se studiază împreună. Aceştia pot fi grupaţi în metaboliţi cu 21 de atomi de carbon (dintre care tetrahidroderivaţii formează o parte importantă) şi 17-cetosteroizii 11-oxigenaţi.

În afară de formele degradate, cei 2 hormoni se elimină în mici cantităţi ca atare şi determină răspunsul biologic în testele pentru glucosteroizi (fixarea glicogenului hepatic la şoarecele şi şobolanul suprarenalectomizat).

Studiile privind formele de eliminare a hormonilor suprarenali au permis acumularea unui material faptic bogat. Cunoaşterea aprofundată a metaboliţilor comuni şi specifici face posibilă, cel puţin în oarecare măsură, detectarea originii acestora.

*

Mecanismul neuro-hormonal care reglează endocrinia corticosuprarenalei. Ca şi la celelalte glande endocrine, secreţia de hormoni şi troficitatea corticosuprarenalei se găsesc sub controlul unui sistem reglator neuro-hipofizo-tisular. Capătul central al acestui sistem este reprezentat de cortexul cerebral şi centrii hipotalamici, de la care pleacă stimulii excitosecretori ai corticotropului hipofizar. Pe calea vaselor portale, factorul corticotrop de descărcare sau acetilcolina, considerată de unii ca singura substanţă intermediară, ajunge în adenohipofiză şi stimulează endocrinia celulelor bazofile. Centrii hipotalamici sînt stimulaţi direct sau prin căile cortico-hipotalamice de factori producători de *stress* şi de incitaţiile interoceptive.

Hiperhormonizarea cu corticosteroizi inhibează centrii neurosecretori reglatori ai secreţiei de corticotrop. Din acest punct de vedere, corticoizii au o capacitate inhibitoare inegală. Cel mai puternic inhibitor este hidrocortizonul.

Corticotropul întreţine tonusul funcţional, volumul şi structura suprarenalei. El este un proteohormon cu mai multe fracţiuni, cu greutatea moleculară de 23 000. Cea mai purificată fracţiune cunoscută (α) are o greutate moleculară de 4 540 şi conţine 39 de aminoacizi.

Se pare că există un corticotrop care stimulează creşterea şi troficitatea corticosuprarenale şi un altul stimulator al steroidogenezei. Situaţia ar fi asemănătoare cu a tireotropului. Existenţa acestor 2 fracţiuni nu este încă bine demonstrată.

Corticotropul acţionează specific asupra corticalei suprarenale, unde produce o serie de modificări structurale şi hormonale.

Corticotropul produce o depleţiune a colesterolului şi acidului ascorbic din corticală, care revine la normal după 12—24 de ore de la încetarea administrării. Dacă se continuă administrarea, golirea se accentuează şi se produce o hipertrofie a corticalei. Dispariţia colesterolului se datoreşte intrării acestei substanţe în lanţul steroidogenezei, sub influenţa stimulării corticotrope, fapt verificat şi de creşterea excreţiei urinare a corticosteroizilor 11-oxigenaţi şi a 17-cetosteroizilor neutri, pentru a nu cita decît fenomenele hormonale care apar după administrarea de 50—200 mg corticotrop. Creşterea steroidogenezei este proporţională cu doza de corticotrop.

Scanned with OKEN Scanner

Administrarea prelungită de corticotrop face să apară la om semnele morfologice, biochimice şi funcţionale ale sindromului suprareno-metabolic.

Rolul însemnat al hipofizei în reglarea corticosuprarenalei este susţinut şi de faptul că după hipofizectomie, corticosuprarenala se hipotrofiază şi capacitatea ei funcţională se reduce cu 90%.

Corticotropul exercită la unele specii un control funcţional şi trofic, numai asupra zonei fasciculate şi reticulate. Zona glomerulară nu intră sub controlul hipofizar la şobolan.

Corticala suprarenalei funcţionează numai sub controlul neuro-hormonal, întrucît pînă în prezent n-a fost pusă în evidenţă nici o terminaţie nervoasă la nivelul ei.

SEMEIOLOGIA SUPRARENALOPATIILOR CORTICALE

Semeiologia subiectivă este relativ săracă în bolile corticosuprarenalei şi lipsită de specificitate. Astfel, fatigabilitatea, astenia neuro-musculară, stările depresive etc. din boala Addison nu-i aparţin exclusiv acesteia. Ele devin utilizabile în diagnosticul bolii numai în contextul celorlalte semne obiective, clinice şi de laborator.

În cadrul semeiologiei obiective vom expune rezumativ metodele fizice sau chimice de explorare a morfologiei şi endocriniei corticalei şi probele ei funcţionale.

Roentgendiagnosticul corticosuprarenalei dă informaţii preţioase în tumorile glandei şi uneori în suprarenalita fibrocazeoasă tuberculoasă. Conturul glandei apare mărit şi deformat, cu invazia regiunilor vecine, iar în suprarenală apar petele caracteristice ale calcificării proceselor tuberculoase stinse.

Calcificările se găsesc în 10—15% din cazurile cu insuficienţă suprarenală.

Radiografia suprarenalei, în ambele cazuri, dar îndeosebi în suspiciunea de tumoare, se poate executa ca atare sau după practicarea concomitentă a uretero-pielografiei şi a insuflaţiei retroperitoneale.

Dintre metodele fizice folosite în diagnosticul suprarenalopatiilor trebuie să citäm electrocardiograma, în care se găseşte uneori, de exemplu la addisonieni, creşterea intervalului PR şi *QT*, cu un voltaj scăzut al complexului *QRS*, cu tendinţa la inversarea undei *T* şi modificări de conductibilitate; aceste modificări au fost observate în proporţie de 70%, în Institutul de endocrinologie.

Electroencefalograma prezintă de asemenea modificări caracteristice, în special la addisonienii în criză şi precriză de insuficienţă suprarenală. În mai mult de 50% din cazuri apar spontan sau prin hiperpnee voluntară unde lente, situate în banda θ-Δ, descărcări de unde lente bilateral, supravoltat, modificări ale reacţiei de apărare pe ritmul α, sensibilitate crescută la hiperpnee, dezorganizarea ritmului α etc.

Un loc important în diagnosticul suprarenalopatiilor îl ocupă determinările hormonilor corticosteroizi în sînge şi urină. Numeroase tehnici sînt la îndemînă pentru a explora cu ajutorul metodelor colorimetrice, al cromatografiei şi al testelor biologice cantitatea de corticosteroizi cu 21 de atomi de carbon, a 17-cetosteroizilor neutri, androgenilor, estrogenilor şi derivaţilor progesteronului.

Pentru dozarea corticosteroizilor din grupul *cortizonului (17-hidroxicorticosteroizii)* se poate folosi tehnica reacţiei fenilhidrazinei în soluţie acidă (tehnica Porter şi Silber).

Determinaţi cu această tehnică, 17-hidroxicorticoizii, care se elimină în urina din 24 de ore, sînt în cantitate de 10 mg la bărbat şi 7 mg la femeie.

În aprecierea acestor cifre este necesar să ţinem seama de marile variaţii individuale şi diurne la acelaşi individ în eliminarea derivaţilor metabolizaţi ai 17-hidroxicorticosteroizilor.

Cu toate că unele fracţiuni hormonale ale amestecului de hormoni corticosteroizi pot evolua într-un sens sau altul separat — aşa cum se întîmplă cu 17-cetosteroizii — totuşi se poate admite că eliminările de 17-hidroxicorticoizi sau nivelul lor sanguin constituie un bun indicator al tonusului general funcţional al corticosuprarenalei.

17-hidroxicorticoizii sanguini, determinaţi tot prin reacţia Porter şi Silber se găsesc, atît sub formă liberă, în cantităţi de 5—15 γ%, cît şi sub formă conjugată.

Determinarea urinară a 17-hidroxicorticoizilor este preferabilă celei sanguine. Prima — ţinînd seama de variaţiile cantitative diurne şi nocturne ale corticoizilor — exprimă mai bine nivelul funcţional al corticalei.

Pentru dozarea în urină a hormonilor din grupul corticosteronului (11-oxicorticosteroizii) sînt folosite numeroase tehnici. Ca şi în cazul 17-hidroxicorticosteroizilor, dozarea sanguină este mai puţin semnificativă decît cea urinară. Folosindu-se tehnica cu 2,4-dinitrofenilhidrazină s-a determinat o eliminare urinară de 3 ori mai mare ca aceea a 17-hidroxicorticosteroizilor.

Scanned with OKEN Scanner

În afara metodelor fizico-chimice, au fost folosite teste biologice, cum sînt, spre exemplu, testul glicogenic bazat pe stimularea glicogenopexiei hepatice la şoarecii suprarenalectomizaţi, testul supravieţuirii şobolanului infantil suprarenalectomizat, retenţia de sodiu la cîinele normal etc.

Pentru punerea în evidenţă a *aldosteronului* se foloseşte astăzi o tehnică colorimetrică sau testarea biologică a retenţiei de sodiu la şobolanii suprarenalectomizaţi. Aldosteronul poate fi separat de ceilalţi corticosteroizi prin cromatografie.

Dozarea hormonilor 17-cetosteroizi este cea mai folosită în clinică, deşi dă indicaţii şi asupra endocriniei testiculului.

Pentru dozare pot fi folosite: metoda colorimetrică Zimmermann, cu metadinitrobenzen în prezenţa alcalilor, metoda Pincus, cu antimoniu triclorid, şi determinarea cromatografică.

Bărbaţii între 20 şi 40 de ani excretă — după cei mai mulţi autori — în medie 15 mg de 17-cetosteroizi, iar femeile 10 mg. Cantitatea mai mare de hormon la bărbat se datoreşte secreţiei lor şi de către testicul.

În insuficienţa suprarenală primitivă sau secundară, 17-cetosteroizii scad considerabil pînă la dispariţie, în timp ce în hipercorticism, tumoral sau nu, cresc pînă la sute de miligrame.

În interpretarea eliminărilor de 17-cetosteroizi trebuie să ţinem seama de integritatea testiculului şi de variaţiile diurne şi individuale pentru cifrele limită.

S-a propus o metodă pentru dozarea 17-cetosteroizilor în sînge, dar aceasta nu are încă aplicaţii clinice.

În explorarea sistemului funcţional neuro-hipofizo-corticosuprarenal se impune şi dozarea corticotropului; această problemă este tratată în capitolul privitor la hipofiză.

În semeiologia de laborator a corticosuprarenalei vom expune numai probele funcţionale în care se utilizează corticotropul.

Testul eozinopeniei se bazează pe capacitatea de a micşora numărul de eozinofile circulante pe care o au cortizonul, hidrocortizonul şi aldosteronul.

În clinică se întrebuinţează testul cu corticotrop, care ne îngăduie să constatăm dacă există ţesut cortical reactiv. În linii mari, testul constă în determinarea numărului de eozinofile înainte de administrarea intravenoasă sau intramusculară a 25 mg de corticotrop. Se face o nouă numărătoare după 4 ore.

O scădere a eozinofilelor cu mai puţin de 50% indică o insuficienţă corticosuprarenală. Testul poate fi uneori neconcludent, fiind modificat printr-o rapidă inactivare a corticotropului sau printr-un exces iniţial de eozinofile.

Dacă sînt suspiciuni în acest sens sau discordanţe între starea clinică şi rezultatul testului eozinopenic, se repetă proba prin administrarea intravenoasă de corticotrop, într-o perfuzie de 500 ml soluţie izotonică de clorură de sodiu, în timp de 8 ore.

Testul eozinopenic cu corticotrop poate fi completat prin dozarea 17-hidroxicorticoizilor urinari, care în mod normal cresc în cele 24 de ore ce urmează cu 100—300%, în timp ce la addisonieni fenomenul nu apare.

Împreună cu Belloiu şi Sterescu am propus, în 1952, testul cu insulină pentru explorarea capacităţii reactive a sistemului neuro-hipofizo-corticosuprarenal. Se administrează intravenos 1,5 u. insulină/10 kilocorp; după 3 ore se determină numărul eozinofilelor şi se compară cu cifra antepro-bă. Testul este pozitiv dacă scăderea depăşeşte 50%. Spre deosebire de testul cu corticotrop, care explorează numai existenţa de ţesut cortical şi gradul lui de reactivitate, testul cu insulină exprimă capacitatea reactivă a hipotalamusului şi cea corticotroposecretoare a hipofizei.

O serie de probe metabolice ne permit de asemenea explorarea capacităţii funcţionale a corticosuprarenalei.

Testul Robinson-Kepler-Power este bazat pe diureza scăzută a bolnavilor cu insuficienţă suprarenală. Se poate folosi metoda originală, propusă de autori, sau cu modificarea recentă, comunicată de Soffer şi Gabrilov. Se administrează bolnavului în 15—20 min. 1 500 ml apă. Se colectează urina timp de 5 ore; dacă urina excretată în acest interval măsoară 900—1 200 ml există o normalitate corticosuprarenală; dacă nu depăşeşte 800 ml este vorba de o insuficienţă. Testul nu este cert şi în faţa probelor moderne hematologice şi hormonale şi-a pierdut din valoare, pentru că o eliminare întîrziată poate fi găsită şi la cirotici, nefritici, cardiopaţi, mixedematoşi etc.

În aceeaşi măsură au fost depăşite probele funcţionale de hipoglicemie insulinică, testul de toleranţă la glucoză şi proba regimului declorurat, care sînt riscante pentru bolnav şi nu au o valoare deosebită în comparaţie cu testul eozinopenic sau cu dozările corticosteroizilor urinari, cu sau fără stimulare cu corticotrop.

Biochimia sîngelui poate da o serie de informaţii de valoare. În insuficienţa suprarenală, sodiul şi clorul sînt scăzute, iar potasiul şi azotul crescute. Determinarea raportului salivar

sodiu/potasiu este o probă comodă pentru bolnav: ea se execută pe nemîncate, avînd grijă ca bolnavul să nu-şi spele dinţii cu pastă. Bolnavul adună într-un recipient saliva secretată timp de 10 min. Se dozează sodiul şi potasiul salivar şi se face cîtul celor 2 substanţe. Dacă acesta este mai mare ca 2, este vorba de o insuficienţă corticosuprarenală. Proba poate fi eronată, dacă bolnavul are o salivaţie excesivă şi un regim declorurat.

Hipoglicemia spontană este semnificativă dacă este sub 70 mg %. Trebuie să ţinem seama că aproape 50% din addisonieni se găsesc în această situaţie.

Considerînd în ansamblu, mijloacele de laborator pe care le avem la îndemînă pentru diagnosticul suprarenalopatiilor, constatăm că cele mai multe sînt afectate insuficienţei suprarenale şi că valoarea lor este inegală.

Cea mai fidelă probă a endocriniei corticosuprarenale este dată de testul cu corticotrop, cu dozarea corticoizilor sanguini şi urinari, urmată de numărătoarea eozinofilelor sanguine. Celelalte probe expuse îşi păstrează un grad de valabilitate în relaţie cu condiţiile tehnice şi cu aspectele individuale ale bolnavilor.

Oricare ar fi situaţia, coeficientul de siguranţă creşte prin folosirea mai multor probe şi prin integrarea cît mai judicioasă a informaţiilor clinice şi a celor de laborator.

BOLILE CORTICOSUPRARENALEI

Corticosuprarenala cuprinde în nosografie, după criteriul cantitativ, o patologie de minus şi una de exces hormonal.

Primei categorii aparţin: insuficienţa corticosuprarenală cronică sau boala Addison şi insuficienţa suprarenală acută, cu diversele ei forme, iar celei de-a doua: sindromul suprareno-genital şi ceea ce s-a numit sindromul Cushing.

Ţinînd seama de opinia marii majorităţi a endocrinologilor, trebuie să se cuprindă în acest capitol boala Cushing sau Iţenko-Cushing, care nu-şi mai justifică locul în nosografia bolilor adenohipofizei.

Este necesar, de asemenea, să utilizăm un termen mai adecvat, care să cuprindă toate variantele clinice ale complexului morbid desemnat sub termenul de sindrom şi boală Cushing. Noi am propus termenul de sindrom suprareno-metabolic, care exprimă esenţa clinică şi patogenică, situîndu-se diferenţial de celălalt complex morbid, cunoscut de multă vreme sub termenul de sindrom suprareno-genital.

SINDROMUL SUPRARENO-METABOLIC
(boala Cushing, boala Iţenko-Cushing, sindromul Cushing)

În 1932, H. Cushing a arătat că la bolnavii purtători ai semnelor caracteristice ale acestei afecţiuni se găseşte un adenom bazofil în adenohipofiză. Datorită acestui fapt s-a născut o nouă entitate anatomo-clinică, cunoscută sub termenul de boală Cushing.

Confruntarea tabloului simptomatic cu descripţiile clinice comunicate anterior a arătat că boala a fost descrisă, pînă la similitudine foarte aproapiată, de Askanasy (1900) sub denumirea de obezitate osteoporotică, de Bauer şi Wassing (1913) ca obezitate hipofizară şi în 1924 de Iţenko, care a clasat-o în categoria sindromelor cerebro-vegetative diencefal-hipofizare.

Analiza celor 3 cazuri anatomo-clinice comunicate de Iţenko ne arată că de fapt acest autor a observat o variantă clinică, şi anume cu leziuni diencefal-hipofizare atrofic-degenerative, fără modificări bazofile în primul caz, cu scăderea lor accentuată în al doilea şi cu presupunerea unui adenom bazofil în al treilea. Este deci mai corespunzător să acordăm variantei diencefal-hipofizare fără tumoare bazofilă sau corticosuprarenală denumirea de sindrom Iţenko-Cushing şi să păstrăm pentru varianta hipofizară termenul de boală Cushing.

Experienţa clinică şi anatomo-clinică acumulată în ultimele 3 decenii şi o mai bună cunoaştere a rolului hotărîtor ce-l au corticosteroizii metabolici în patogenie impun clasarea nosografică a acestui complex morbid în patologia hiperfuncţională a corticosuprarenalei.

Scanned with OKEN Scanner

O motivare asemănătoare impune şi o considerare critică a termenului de sindrom Cushing atribuit multiplicităţii de forme anatomo-clinice ale acestui sindrom, care necesită în plus folosirea termenului de boală Cushing.

Ţinînd seama de elementele istorice şi de cele patogenice este mai indicat să cuprindem sub denumirea de sindrom suprareno-metabolic toate formele clinice cunoscute sub termenul de boală Cushing, în care există un adenom bazofil, boală Iţenko-Cushing, în care se găsesc leziuni diencefalice, şi sindromul Cushing, în care intervine orice alt factor care provoacă hipercorticismul, fie printr-o hiperplazie difuză a corticosuprarenalei, fie printr-o tumoare localizată în aceeaşi glandă sau în alt teritoriu visceral.

La aceste forme clinice ale hipercorticismului trebuie să adăugăm sindromul recent descris de Conn, provocat printr-un exces de aldosteron.

Simptomatologie. Cea mai mare parte din simptomele de început nu au nimic caracteristic: cefalee, dureri lombo-sacrate, oboseală, fatigabilitate, palpitaţii, tulburări vegetative legate de insuficienţa gonadică şi amenoree sau oligo-hipomenoree.

S-au observat cazuri la care tulburările menstruale, în special amenoreea, iar la bărbaţi impotenţa sexuală s-au instalat cu cîţiva ani înaintea apariţiei simptomelor caracteristice ale sindromului.

În perioada constituirii depline a bolii se disting o serie de simptome care definesc sindromul suprareno-metabolic.

Obezitatea este unul din semnele cele mai cunoscute şi constante. În stadiul iniţial nu este prea accentuată, dar avînd caracter progresiv, ajunge la proporţii monstruoase. Astfel, într-un caz observat de noi, greutatea a fost de 151 kg.

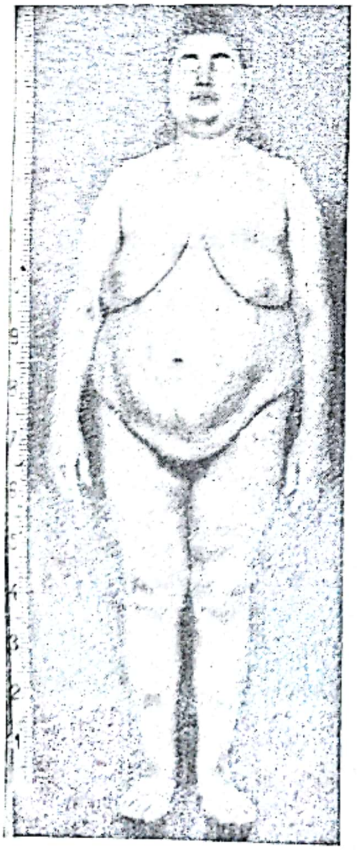


Fig. 133 — Sindromul suprareno-metabolic tumoral la adult.

Obezitatea are o distribuţie caracteristică, îndeosebi la faţă, gît, spate, regiunea mamară şi mai ales subombilicală, unde poate lua aspectul unui şorţ adipos (fig. 133). Din cauza maselor adipoase faţa devine rotundă, cu proeminenţa turgescentă şi roşie-vişinie a obrajilor, la care se adaugă hirsutismul şi expresia ochilor, formînd în ansamblu ceea ce s-a numit faţă de bufniţă.

Grăsimea se depune la rădăcina membrelor, segmentele distale fiind de aspect normal.

Adipozitatea la copil poate lua un aspect care simulează un sindrom adipozo-genital (fig. 134). Încărcarea cu grăsime se poate instala cu rapiditate, datorită retenţiei de apă, fapt explicabil şi prin acţiunea hidropexică exercitată de hormonul de creştere.

La inspecţia bolnavului se poate observa un semn foarte caracteristic al hipercorticismului: *striaţiile purpurice*. Acestea sînt localizate cel mai frecvent pe părţile laterale ale toracelui, mamele, în flancuri, pornind din regiunea inghinală; ele pot apărea şi pe părţile interne ale coapselor, ale braţelor şi în axilă. Au o lăţime de 0,5—3 cm şi o lungime de 3—20 cm; sînt de culoare vişinie-violacee, semănînd cu o flacără.

Striaţiile purpurice au fost observate şi în tumorile cortico-suprarenale, ceea ce arată că nu sînt datorite acţiunii unui factor hipofizar, cum s-a susţinut de către unii autori.

Culoarea roşie a striaţiilor se datoreşte dilataţiei capilarelor profunde ale pielii. Aceeaşi tulburare vasculară explică şi coloritul feţei atît de caracteristic în această boală. S-a

atribuit coloraţia striaţiilor şi policitemiei, care se observă în aproximativ 30% din cazuri.

S-a observat la unii bolnavi apariţia de hemoragii în striaţiile purpurice. În aceste cazuri apar pete hemoragice sau hematoame şi în alte zone ale pielii, uneori pe mucoase.

În legătură cu acest fenomen au fost observate hemoragii vezicale, uterine, nazale sau retiniene. În tegumente apar modificări trofice foarte variate. S-au citat cazuri cu pielea uscată, xantelasmă, scăderea rezistenţei la infecţii banale, cu apariţia de furuncule, impetigo etc.

S-a observat, de asemenea, hiperpigmentaţia zonelor care şi în mod normal sînt pigmentate, a mamelonului şi a cicatricelor, cu apariţia unui pigment brun-negricios şi în alte zone ale corpului.

Hirsutismul apare cel puţin la 2/3 din cazuri. Părul creşte mai viguros şi mai abundent în zonele normale la bărbat, iar la femei, şi în regiunile unde în mod normal lipseşte, dîndu-le o înfăţişare virilă. Totuşi, intensitatea hirsutismului nu egalează pe aceea din sindromul suprareno-genital. În unele cazuri s-a observat apariţia concomitentă a unei calviţii.

În general se poate constata că toate tulburările trofice ale pielii, observate în bazofilismul hipofizar, se întîlnesc şi în tumorile corticosuprarenale cu deosebire că striaţiile purpurice sînt mai constante şi mai accentuate în sindromul suprareno-metabolic, iar hirsutismul este mai accentuat în sindromul suprareno-genital.

Osteoporoza este unul din simptomele cele mai caracteristice ale bolii, care se găseşte la 73% din cazuri. Osteoporoza este mai accentuată în coloana vertebrală şi în coaste, conducînd la cifoscolioze grave şi la o scădere a înălţimii bolnavului.

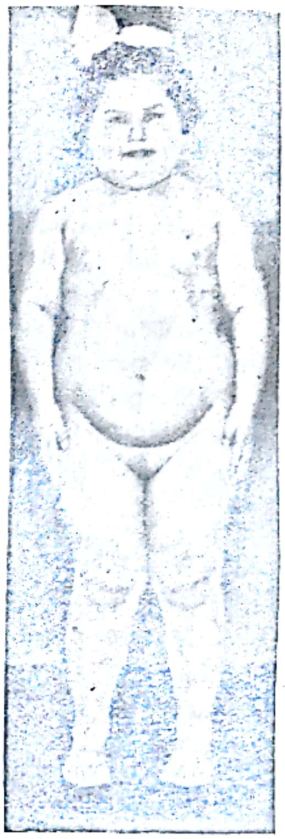


Fig. 134 — Sindromul suprareno-metabolic tumoral la copil. (Col. Inst. Endocr.)

Radiografic se constată o decalcificare difuză a coloanei vertebrale, cu reducerea grosimii vertebrelor, mai accentuată în partea mijlocie. În stadiile înaintate apar fracturile spontane ale vertebrelor şi coastelor. Decalcificarea vertebrală împiedică mersul şi chiar mişcările de mică amplitudine.

Osteoporoza a fost însă rareori observată la extremităţi şi la craniu. Ea evoluează de obicei în salturi şi este legată de o intensă eliminare de calciu prin fecale. Apariţia la unii bolnavi a unei litiaze renale arată că există şi o cale de eliminare renală.

Mecanismul de apariţie a osteoporozei nu este clarificat. Într-o primă etapă s-a susţinut că sub acţiunea bazofilismului hipofizar se produce o hiperfuncţie paratiroidiană. În sprijinul acestei interpretări pot fi aduse cazurile — de altfel foarte rare — în care s-au găsit adenoame paratiroidiene.

În opoziţie se situează observaţiile în care s-a găsit o aplazie a paratiroidelor. Pe de altă parte, aspectul osteoporozei este diferit de acela din osteita fibro-chistică.

Astăzi este un fapt acceptat că osteoporoza se datoreşte topirii patului protidic osos sub acţiunea glucosteroizilor şi unei balanţe negative a calciului şi fosforului, care se elimină în mari cantităţi prin fecale.

Tulburările cardio-vasculare şi îndeosebi hipertensiunea arterială nu lipsesc în hipercorticism. Hipertensiunea este unul din cele mai constante simptome; ea este la început labilă, apoi constantă, atingînd 150—300 mm Hg pentru presiunea sistolică şi 100—150 mm Hg pentru cea diastolică.

Scanned with OKEN Scanner

Hipertensiunea se însoţeşte de tulburări vasomotoare: valuri de căldură, cefalee, ameţeli, transpiraţii. În scurt timp apare hipertrofia ventriculului stîng.

În timpul evoluţiei bolii apar leziuni atero-sclerotice, agravate de poliglobulie şi de creşterea viscozităţii sanguine. Fenomenele atero-sclerotice sînt mai accentuate în vasele cerebrale şi explică marea frecvenţă a morţii acestor bolnavi prin apoplexie.

În agravarea hipertensiunii arteriale intervine de asemenea scleroza renală. Apar frecvent: albuminuria, hematuria şi calciuria. Leziunile renale sînt datorite procesului atero-sclerotic şi hipertensiunii.

Patogenia hipertensiunii arteriale nu este suficient clarificată. Cushing a pus-o pe seama acţiunii vasopresinei posthipofizare, produsă în exces prin pătrunderea celulelor bazofile în lobul posterior.

Observaţii ulterioare, din ce în ce mai numeroase, au pus la îndoială această interpretare. Cercetările clinice şi experimentale converg prin a indica rolul mineralocorticoizilor în apariţia hipertensiunii prin acţiunea pe care o exercită aceşti hormoni pe rinichi şi pe musculatura netedă arteriolară.

S-a susţinut de asemenea că în sindromul suprareno-metabolic suprarenala secretă un factor hipertensiv, ipoteză susţinută de faptul că la addisonieni şi la animalele fără suprarenală administrarea mineralocorticoizilor nu produce hipertensiune.

Tulburările neuro-psihice sînt variabile, după procesul morbid, după intensitatea şi caracterul său evolutiv. Bolnavii se plîng de dureri difuze, mai ales în coloana vertebrală, pe măsură ce osteoporoza progresează; au dureri de cap, ameţeli, scăderea capacităţii de muncă.

În unele cazuri s-a observat apariţia unei stări depresive paranoide, schizoide sau maniacale. Un bolnav studiat de noi avea o intensă inerţie psihică, era deprimat şi confuz. În unele cazuri apar tendinţe homosexuale şi frigiditate.

Tulburările metabolice sînt foarte numeroase. Metabolismul bazal a fost găsit în unele cazuri crescut sau scăzut, în altele normal. Explicaţia acestui fenomen întîmpină dificultăţi, dacă am accepta o interpretare exclusiv tiroidiană. În cazurile cu metabolism bazal crescut, pulsul este normal, iar semnele obişnuite ale hipertiroidiei lipsesc.

Acţiunea dinamică specifică este frecvent crescută.

Metabolismul apei este perturbat, aşa cum arată frecventele polidipsii, poliurii, mai ales în cazurile asociate cu diabet. În stadiile mai înaintate ale bolii, aceste simptome pot fi modificate prin apariţia sclerozei cardio-renale.

Au fost observate hiperglicemia, mai rar glicozuria, şi o labilitate a pragului renal.

Caracterele morfologice şi funcţionale sexuale sînt adînc tulburate în sindromul suprareno-metabolic. La femei se accentuează pilozitatea existentă şi apare părul în zonele androgene, vocea se îngroaşă; rareori se produce o hipertrofie a clitorisului (aceasta find observată mai frecvent în cazurile cu tumori suprarenale). Amenoreea este constantă, deşi s-au observat şi cazuri cu menoragii sau cu păstrarea menstrei. În cazurile anatomo-clinice studiate de noi s-au găsit în ovare leziuni de scleroză, chisturi foliculare sau luteice.

La bărbaţi apar uneori fenomene de feminism, cu ginecomastie şi secreţie de lapte; ultimul fenomen poate apărea şi la femei.

Impulsul sexual şi spermatogeneza scad, testiculii devin hipotrofici şi în cele din urmă apare insuficienţa sexuală.

Dacă sindromul apare la copii nu se produce o pubertate precoce, ca în tumorile corticosuprarenale.

Eliminările hormonilor steroizi sînt modificate. Hormonii 17-cetosteroizi, în forma hipofizară bazofilă, sînt eliminaţi într-o cantitate care se găseşte la limita superioară a normalului; ei sînt normali sau scăzuţi în adenomul corticosuprarenal benign şi foarte crescuţi

în carcinomul corticosuprarenal. Fracţiunea β a 17-cetosteroizilor (dehidroizoandrosteronul) este intens crescută în carcinom.

Prin folosirea unei reacţii cu acid sulfuric, după Jensen, dozarea acestui hormon în urină a permis un diagnostic exact în totalitatea cazurilor de tumori corticosuprarenale.

Recent a fost izolat, din urina bolnavilor cu sindrom Cushing şi a celor cu carcinom, un steroid care se găseşte rar în urina indivizilor normali, şi anume 11-hidroxietiocolanolona.

Creşterea 17-cetosteroizilor după administrarea în perfuzie, timp de 8 ore, a hormonului corticotrop apare în hiperplazia difuză corticosuprarenală, este foarte slabă în adenom şi absentă în carcinom.

Eliminările de glucosteroizi sînt crescute, dar metodele de evidenţiere sînt dificile.

Au fost comunicate cazuri în literatură la care s-a găsit o creştere a hormonului corticotrop în sînge, dar metoda de determinare nu este sigură.

Eliminarea de gonadotropi în urină este scăzută.

Formele clinice. Unele aspecte ale formelor clinice ale sindromului suprareno-metabolic au fost prezentate în capitolul introductiv al sindromelor hipercorticosuprarenale. Aşa cum s-a arătat, în apariţia hipercorticismului poate interveni o stimulare anarhică diencefal-hipofizară corticotropă, cu exces secundar de corticosteroizi, sau o tumoare corticală secretantă.

Adoptînd aceste criterii se pot diferenţia 3 forme clinice: forma hipofizară sau boala Cushing, forma diencefal-hipofizară sau boala Iţenko-Cushing şi forma primitiv corticosuprarenală sau sindromul Cushing cu corticosuprarenalom.

Boala Cushing a fost izolată anatomo-clinic în 1932 de H. Cushing şi pusă în legătură cu adenomul bazofil. Acelaşi autor a descris un caz clinic încă din 1912, iar alţi autori au semnalat, chiar mai înainte, sub termeni diferiţi bolnavi purtători ai semnelor sindromului suprareno-metabolic. Este cunoscut astfel termenul de adipozitate osteoporotică şi acela de obezitate hipofizară.

Boala Cushing se diferenţiază de celelalte forme clinice prin existenţa adenomului bazofil şi absenţa semnelor de leziuni diencefalice sau de tumoare corticosuprarenală. Simptomele clinice nu au nimic caracteristic, în aşa măsură încît este unanim acceptat ca să nu se claseze un caz în această formă clinică fără o verificare necroptică.

Boala Iţenko-Cushing este caracterizată prin existenţa unor leziuni diencefalice, asociate sau nu cu bazofilism.

În 1924, Iţenko a observat primele cazuri de bolnavi cu simptomele caracteristice ale sindromului suprareno-metabolic, la care s-au găsit leziuni în diencefal, cu sau fără hiperplazie bazofilă. Acelaşi autor a prezentat în 1946, într-un studiu mai larg, ansamblul observaţiilor sale. Ţinînd seama de caracterul acestor observaţii este justificat să acordăm acestei forme clinice termenul de formă diencefal-hipofizară sau boala Iţenko-Cushing.

Ca şi în forma hipofizară, tabloul clinic nu se diferenţiază decît prin absenţa semnelor de tumoare corticosuprarenală şi prin prezenţa semnelor diencefalice: obezitate monstruoasă, polidipsie cu poliurie, dereglări termice, bulimie etc.

Forma tumorală se caracterizează prin existenţa semnelor clinice, radiologice şi hormonale ale unei tumori corticosuprarenale sau ale unei hiperplazii. Radiografia regiunii reno-suprarenale, poate pune în evidenţă masa tumorală sau volumul global crescut al glandei. Hipertrofia prin hiperplazie este de regulă bilaterală.

Eliminările de 17-cetosteroizi sînt mai reduse în adenoame, uşor crescute în hiperplazie şi intens crescute în carcinoame.

Acestor 3 forme clinice prezente în capitolul patologiei hipofizare sau corticosuprarenale credem că li se poate adăuga a patra formă, care poate fi individualizată, după criteriul anatomopatologic şi patogenic. Este vorba de sindromul suprareno-metabolic, care apare la bolnavii purtători de tumori

situate în afara hipofizei şi a corticosuprarenalei. Sînt cunoscute de multe decenii sindrome suprareno-metabolice, apărute la bolnavii purtători de tumori pancreatice, timice, paratiroidiene şi bronşice. Este puţin probabil ca în aceste cazuri să fie numai o asociaţie a 2 boli; este cu mult mai probabilă instalarea unei hiperfuncţii bazofile hipofizare, reactive la procesul neoplazic, cu exces corticotrop secundar. Ar fi vorba deci de un sindrom prin suprasolicitare cu capacitate reactivă hipofizo-suprarenală suficientă pentru a genera sindromul.

În acelaşi fel s-ar explica cazuri apărute la puţin timp după sarcini, mai ales după sarcini repetate la intervale mici, la femei cu profil constituţional hipercorticosuprarenal.

Printr-un mecanism contrar am putea explica apariţia unor forme fruste ale sindromului suprareno-metabolic la indivizi supuşi la suprasolicitări nervoase, trăind în sedentaritate, cu regim hipercaloric dezechilibrat.

Termenul de sindrom corticosuprarenal metabolic reactiv ar fi indicat pentru a desemna această formă clinică.

Sindromul suprareno-metabolic are şi forme oligosimptomatice sau fruste, în care tabloul clinic este incomplet sau de slabă intensitate. Aceste cazuri se întîlnesc îndeosebi la începutul bolii şi în forma de hipercorticism reactiv.

Tabloul clinic se poate diferenţia pînă la rangul unei forme clinice la copil. S-a vorbit în acest caz de o formă clinică infantilă. Deşi mult mai rară decît la adult, merită să fie cunoscută, pentru adînca tulburare a creşterii pe care o produce hipercorticismul.

Sindromul este totdeauna asociat cu grade diferite de virilizare şi totdeauna cu o tumoare corticosuprarenală.

Sindromul este mai frecvent la fetiţe, în proporţia de 3—4 la 1 băiat.

Tabloul clinic este mai sărac în simptome decît cel întîlnit la adult. Nu rare sînt cazurile fruste, în care pe primul plan apar fenomenele de virilism. Faciesul unui bolnav cu sindrom Cushing infantil redă imaginea de bufniţă.

Sub influenţa hipercorticismului, cartilajele de creştere sînt frînate, iar în etapa următoare, închise de timpuriu: în consecinţă, copiii rămîn pitici.

În sfîrşit, la aceste multiple forme clinice trebuie să adăugăm forma mixtă suprareno-genito-metabolică. Tabloul clinic în aceste cazuri situează bolnavii în grupa aşa-zisă de „hipercorticism total", cu existenţa unei serii de simptome aparţinînd, atît sindromului suprareno-genital, cît şi celui suprareno-metabolic.

Evoluţie. Boala este cronică şi progresivă. Netratată durează în medie 3—8 ani, mai scurtă vreme la bărbat, ceva mai lungă la femeie. După unele statistici, în 70% din cazuri, bolnavii mor în 5 ani de la stabilirea diagnosticului, dacă nu se intervine cu un tratament eficace, în special prin suprarenalectomie subtotală bilaterală.

Prognosticul sindromului bazofil este în genere întunecat, cu excepţia cazului în care evoluţia a putut fi oprită prin intervenţie chirurgicală sau prin radioterapie.

Bolnavii sucombă cel mai frecvent printr-un accident cardio-vascular: edem pulmonar, hemoragie cerebrală, asistolie ireductibilă. Ei au o rezistenţă la infecţii extrem de redusă, fac cu uşurinţă erizipel, septicemie, flegmoane, bronhopneumonie, tuberculoză miliară. Am putut observa un asemenea caz de apariţie a unei tuberculoze pulmonare miliare la un bolnav după radioterapie suprarenală.

Intervenţiile operatoare la aceşti bolnavi sînt foarte greu suportate şi adesea urmate de complicaţii mortale, îndeosebi bronho-pneumonie. Pregătirea preoperatoare şi asistenţa postoperatoare au un rol decisiv. Datorită progreselor făcute în acest domeniu, prognosticul bolnavilor operaţi s-a schimbat radical. Înainte de aplicarea tehnicii actuale, 60% din bolnavi sucombau la operaţie.

Prognosticul a fost schimbat în bine o dată cu aplicarea suprarenalectomiei subtotale bilaterale. Nu există din acest punct de vedere o experienţă suficientă, totuşi pare clar că intervenţia practicată în stadiul iniţial, înainte de producerea leziunilor renale şi cardio-vasculare, dă cele mai bune rezultate, comparativ cu celelalte tratamente. În perioada de 3—12 luni care urmează intervenţiei se produce o ameliorare pînă la vindecare.

Totuşi, sindromul suprareno-metabolic trebuie considerat ca una din cele mai grave endocrinopatii, îndeosebi la bărbat.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnostic. În perioada de început, diagnosticul este mai greu de făcut și poate fi confundat cu bolile în care există obezitate, hipertensiune, osteoporoză și virilism. În schimb, cînd aceste simptome cardinale s-au constituit, diagnosticul este relativ ușor, mai ales dacă sînt utilizate în raționamentul clinic și celelalte semne ale bolii.

Sindromul suprareno-genital și cel adipozo-genital pot crea uneori dificultăți în *diagnosticul diferențial*.

Sindromul suprareno-metabolic trebuie diferențiat în primul rînd de sindromul suprareno-genital (tabelul VIII). În această ultimă categorie clinică domină tabloul semnelor de virilism și de intersexualitate, anormalitatea tractului genital, absența hipertensiunii și a patologiei vasculare caracteristice, obezitate moderată, cantitatea exagerată de 17-cetosteroizi în urină și normalitatea 17-hidroxicorticoizilor. Să adăugăm pentru sindromul

Tabelul VIII

Sinteza semnelor cu valoare de diagnostic diferențial (după F. Hoff)

Simptome	Sindromul suprareno-metabolic (boala Cushing)	Forme mixte	Sindromul suprareno-genital
Corticoizi	++	++	−
Obezitate	++	+	−
Hiperglicemie	++	+	−
Hipertensiune	++	+	−
Tulburări în metabolismul mineral	++	+	−
Osteoporoză	++	+	−
Strii cutanate	++	+	−
Adinamie	++	+	−
Malformații genitale	−	−	+++
Hipertrofia clitorisului	(+)	++	+++
Hipertricoză	(+)	++	+++
17-cetosteroizi	± (+)	+++	+++

suprareno-metabolic eozinopenia și limfopenia de bază și lipsa de răspuns la testul eozinopenic.

Absența răspunsului sau inversarea lui după administrarea de hormon corticotrop, apreciată prin dozarea 17-cetosteroizilor urinari, poate constitui un test utilizabli în diagnostic, după cum au arătat Zahariceva și Samohalova.

Cu sindromul adipozo-genital al copilului și adultului se face diagnosticul prin contextul clinic și prin absența semnelor caracteristice ale sindromului suprareno-metabolic: strii, osteoporoza, patologia cardio-vasculară, semnele de tumoare corticosuprarenală, 17-hidroxicorticosteroizii crescuți, gonadotropul foliculostimulant crescut sau normal, absența modificărilor selare.

Pentru problema diagnosticului diferențial, de un deosebit interes patogenic și practic sînt adipozo-genitalii, care încep să prezinte după pubertate unele semne ale sindromului Cushing, îndeosebi strii purpurice și obezitate progresivă. Această formă a sindromului adipozo-genital a fost numită formă cushingoidă de către Pitiș și Stănescu. În felul de a vedea al autorilor citați, această formă clinică se încadrează în sindromele metabolice corticosuprarenale.

Diagnosticul diferențial al acestei forme este și mai necesar în sindromul Iţenko-Cushing. Elemente importante sînt existența prealabilă a sindromului adipozo-genital în perioada infantilă sau prepuberală și creșterea eliminărilor de estrogeni și de 17-cetosteroizi.

Obezitatea osteoporotică senilă poate fi luată în discuție în unele cazuri cu simptomatologie frustă. Condițiile de apariție, prezența în tabloul clinic și a altor semne de senilitate, predominanța osteoporozei și absența semnelor caracteristice ale sindromului suprareno-metabolic servesc la stabilirea diagnosticului.

Scanned with OKEN Scanner

Obezitatea cu diabet poate fi rareori luată în discuţie, datorită faptului că pe primul plan apar tulburări diabetice. Analiza clinică şi de laborator clarifică relativ uşor acest diagnostic diferenţial.

În interiorul sindromului suprareno-metabolic trebuie să facem diagnosticul diferenţial al formelor sale clinice.

Diferenţierea formelor hipofizare şi diencefal-hipofizare sînt în realitate mai curînd rezolvate necroptic, iar clinic numai prin eliminarea existenţei corticosuprarenalomului. Un rol hotărîtor îl au în acest proces de diagnostic diferenţial radiografia regiunii reno-suprarenale cu pneumoperitoneu, cu pielografie prealabilă şi cu blocaj lombar Vişnevski, precum şi determinarea 17-cetosteroizilor şi 17-hidroxisteroizilor şi utilizarea probelor funcţionale cu hormon corticotrop şi cortizon, probe care au fost expuse la semeiologia formei tumorale a sindromului.

Morfopatologie. Observaţiile anatomo-clinice ale sindromului suprareno-metabolic au arătat că nu totdeauna tabloului clinic îi corespunde acelaşi substrat anatomopatologic hipofizar sau cortico-suprarenal.

Adenomul bazofil nu are frecvenţa şi importanţa atribuite iniţial de Cushing.

Au mai fost semnalate cazuri cu tumori hipofizare de altă natură: fibroadenoame, adenocarcinoame, adenoame eozinofile sau cromofobe, hiperplazia difuză a bazofilelor. S-a pus atunci problema, nu atît a unei neoformaţii bazofile, cît a existenţei de modificări structurale care apar în aceste celule.

În 1925, Crooke a descris în celulele bazofile hialinizarea protoplasmei, cu dispariţia granulaţiilor, ca semne de hiperfuncţie. Aceste modificări apar în hiperplazia hipofizară bazofilă şi în celulele dinafara adenomului bazofil.

Este interesant de semnalat că aceste modificări citologice au fost găsite şi în cazurile de sindrom suprareno-genital şi la bolnavii cu carcinom timic.

Observaţiile clinico-experimentale au arătat că modificările descrise de Crooke apar la bolnavii trataţi cu cortizon sau cu corticotrop.

Este evident, deci, că modificările citologice citate sînt mai curînd semnul unei suferinţe hipofizare, cu blocarea secreţiei de corticotrop.

Semnificaţia adenomului bazofil în apariţia bolii a fost supusă unei discuţii critice, prin numeroasele observaţii în care s-a arătat că acesta poate exista în hipofiză, fără ca bolnavul să fi prezentat tabloul clinic corespunzător.

Corticosuprarenala este intens modificată structural. În formele infantile există de regulă un adenocarcinom, iar la sugar, o hiperplazie bilaterală; la adult, în 60% din cazuri, este vorba de o hiperplazie bilaterală, iar în 30%, de un corticosuprarenalom benign sau malign.

Surprinzător este faptul că, în 10% din cazuri, corticosuprarenala este normală.

În unele cazuri hiperplazia difuză coincide cu o microadenomatoză.

În ultima perioadă s-au semnalat, din ce în ce mai frecvent, grave leziuni în pancreas: abces, chisturi, carcinoame, degenerescenţă grasă, pancreatită acută, iar în unele cazuri, necroze.

Leziunile celorlalte organe sînt minime şi se clasează în categoria sclerozelor multiple, în special renale şi cardio-vasculare, a leziunilor hemoragice cerebrale etc.

Mai puţin cunoscute, deşi de un mare interes patogenic, sînt leziunile sistemului nervos central. Este de presupus că în centrii reglatori ai structurii şi funcţiilor hipofizare se produc modificări care ar putea ajuta la cunoaşterea fiziopatologiei bolii, mai ales a bazofilismului hipofizar.

În 1925, şi apoi în 1946, Iţenko a comunicat observaţiile sale anatomo-clinice referitoare la existenţa leziunilor multiple hipofizare şi diencefalice la bolnavii cu sindrom

Scanned with OKEN Scanner

suprareno-metabolic. El a constatat în hipotalamus leziuni atrofice şi degenerative cu leziuni în special în nucleii din tuber, supraoptici şi paraventriculari.

De aceste constatări anatomo-clinice trebuie să apropiem cromatoliza apărută după administrarea de corticotrop, în nucleii paraventriculari, şi vacuolizarea unor celule nervoase din talamus şi hipotalamus, după cortizon.

Aceste constatări ar indica apariţia de leziuni secundare în sistemul nervos prin excesul de glucocorticoizi.

Etiologie şi patogenie. Interpretat în prima perioadă ca un sindrom hipofizo-suprarenal, provocat de o hipersecreţie corticotropă primară cu hipercorticism secundar, sindromul suprareno-metabolic este, oricare ar fi fenomenul iniţial, realizat printr-un exces de glucocorticoizi, cu participarea moderată a androgenilor.

Dozările hormonale au arătat o creştere a glucocorticoizilor (hidrocortizonul şi cortizonul). Acest exces hormonal produce modificări biochimice, structurale şi funcţionale în diverse organe şi ţesuturi.

Hipercorticismul este produs de tumorile secretante sau de hiperplazia difuză a corticosuprarenalelor. Această interpretare este confirmată de apariţia majorităţii semnelor caracteristice ale sindromului, după administrarea prelungită şi în doze mari de cortizon sau de ACTH, precum şi agravarea dezechilibrului metabolic şi hormonal la bolnavii cărora li s-a administrat ACTH.

Pe de altă parte, la toţi bolnavii cu sindrom suprareno-metabolic, 11-oxisteroizii sînt eliminaţi în cantităţi crescute cu excepţia cazurilor în care hiperactivitatea corticosuprarenalomului a încetat.

Dispariţia excesului de corticosteroizi din urină după extirparea tumorii şi după suprarenalectomie bilaterală constituie, de asemenea, un argument hotărîtor în favoarea rolului hipercorticismului, în care primul loc îl ocupă glucosteroizii, androgenii şi, în mai mică măsură, mineralocorticoizii.

Datorită acţiunii catabolice şi neoglucoformatoare apar: osteoporoza, topirea maselor musculare, atrofia pielii, hiperglicemia şi glicozuria, atrofia timusului şi a ţesutului limfatic, semnele de hipotiroidism şi de hipogonadism.

Mecanismul obezităţii apare încă nelămurit. După masa şi distribuţia ţesutului adipos, trebuie să admitem intervenţia hipotalamusului.

Hipertensiunea şi tendinţa la edeme sînt datorite excesului de mineralocorticoizi, deşi acest fenomen nu este accentuat în sindromul suprareno-metabolic. În sprijinul acestui punct de vedere ar veni creşterea natremiei şi scăderea potasemiei, care sînt prezente frecvent în această boală.

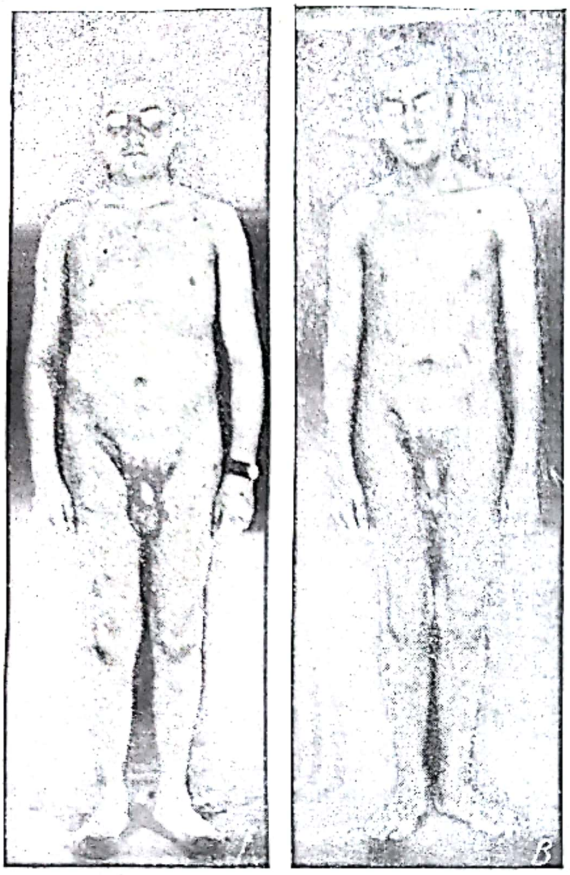
Hirsutismul este datorit excesului de androgeni corticosuprarenali, ale căror variaţii cantitative, de la caz la caz, explică intensitatea diferită a acestui fenomen.

Ansamblul acestor documente clinice şi experimentale arată că în centrul patogeniei sindromului suprareno-metabolic se găseşte hipercorticismul, caracterizat prin excesul secretor de glucosteroizi.

Tratamentul. *Profilaxia* sindromului suprareno-metabolic nu poate fi formulată, în stadiul actual al cunoştinţelor noastre, decît în general, cu privire la înlăturarea tuturor factorilor capabili să deregleze integritatea structurală şi funcţională a sistemului neuro-hipofizo-suprarenal.

Un loc principal în apariţia formelor clinice centrale (hipofizară şi diencefal-hipofizară) îl au factorii capabili să modifice interrelaţia neuro-endocrină hipotalamo-hipofizară, cu perturbarea echilibrului cromofil hipofizar, cum sînt: suprasolicitarea, infecţiile şi intoxicaţiile. În formele periferice un rol important îl au factorii oncogeni ai corticosuprarenalei.

Scanned with OKEN Scanner



(Un bolnav înainte (*A*) şi după 6 luni (*B*) de administrare a 3 000 r, în 16 şedinţe a 100—200 r) (Col. Inst. Endocr.)

Fig. 135 — Tratamentul radioterapic hipofizar al sindromului suprareno-metabolic bazofil (boala Cushing).

Tratamentul curativ al sindromului suprareno-metabolic poate fi făcut prin radioterapie hipofizară sau corticosuprarenală, prin extirparea cortico-suprarenalomului sau prin suprarenalectomie şi prin folosirea medicaţiei hormonale.

În cazurile incipiente şi fruste se pot obţine ameliorări prin radioterapie hipofizară. Experienţa acumulată pînă în prezent indică o proporţie de ameliorări în 25—30% din cazuri (fig. 135).

Radioterapia hipofizară poate fi asociată cu aceea a suprarenalelor. Noi am aplicat la bolnavii noştri, fie prima modalitate, fie a doua, însă cu rezultate mediocre.

Cu radioterapia hipofizară sau hipofizo-suprarenală se obţin, în cazurile cu răspuns favorabil, scăderea obezităţii, revenirea menstrei, scăderea glicemiei, dispariţia glicozuriei, scăderea tensiunii arteriale şi creşterea capacităţii de muncă.

Radioterapia nu este lipsită de riscuri. Pot apărea fenomene de insuficienţă suprarenală, edem sau hemoragii cerebrale.

Îndepărtarea chirurgicală a adenomului bazofil este imposibilă în tumorile de dimensiuni mici, aşa cum le întîlnim de obicei, posibilă, în cazurile rare cu tumori de dimensiuni mari, trădate de modificările şeii turceşti şi ale cîmpurilor optice.

Hipofizectomia a fost practicată la un număr restrîns de bolnavi. Rezultatele au fost mediocre şi riscurile foarte mari. Această metodă a fost părăsită în avantajul suprarenalectomiei, care este indicată categoric în cazurile cu tumori suprarenale, puse în evidenţă prin mijloacele cunoscute de laborator, ca: dozajul 17-cetosteroizilor şi radiografierea regiunii reno-suprarenale, după insuflaţie retroperitoneală.

S-a practicat şi în cazurile fără tumoare suprarenală extirparea unei glande şi denervarea celeilalte, cu rezultate imediate bune, caracterizate prin dispariţia hipertricozei şi a obezităţii, dar cu instalarea treptată a unui addisonism postoperator.

Suprarenalectomia a fost indicată pentru prima dată în anii 1934—1943. Mortalitatea ridicată postoperatoare, pînă la 60%, a împiedicat difuzarea acestei modalităţi terapeutice.

Progresele făcute în hormonologia corticosuprarenalei şi larga aplicare a cortizonului, în special în pregătirea preoperatoare şi asistenţa postoperatoare, au redus mult mortalitatea.

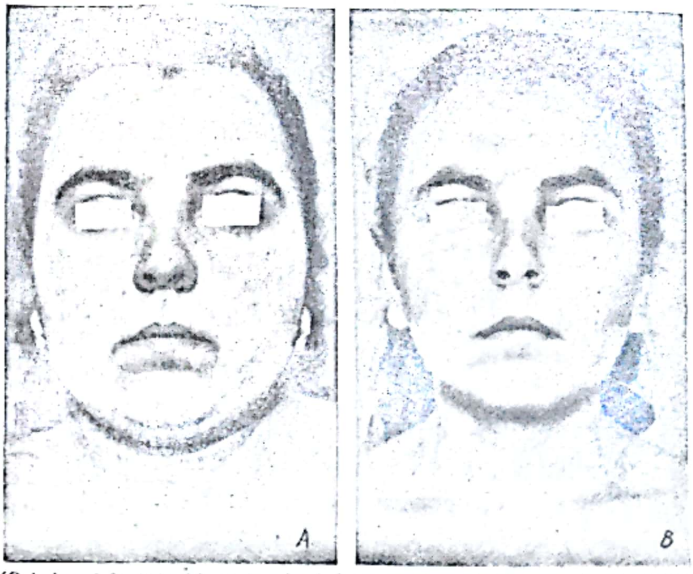
După O. V. Nikolaev, rezultatele intervenţiei chirurgicale sînt diferite şi după natura tumorilor corticosuprarenale: mai bune în androsteroame (tumori care secretă androgeni) şi mediocre în corticosteroame (tumori care secretă glucosteroizi). În schimb, rezultatele depărtate sînt mai bune în ultima variantă.

Suprarenalectomia bilaterală subtotală se practică cu diferite variante tehnice.

Scanned with OKEN Scanner

În Institutul de endocrinologie s-a adoptat, cu rezultate excelente, suprarenalectomia bilaterală subtotală, cu excizia a 3/4 din fiecare glandă (fig. 136).

Bolnavii au nevoie de un tratament bine asigurat cu corticoizi în perioada postoperatoare imediată și îndepărtată. Dacă s-a practicat o suprarenalectomie totală, bolnavul trebuie să primească doze adecvate de cortizon zilnic (10—20 mg), pentru a evita riscul insuficienței suprarenale. Imediat după operație se administrează bolnavului 50—100 mg cortizon, cîte 200 mg testosteron propionat la 3—4 săptămîni, 5 g de clorură de potasiu zilnic *per os*.



(O bolnavă înainte (*A*) și la 5 luni după suprarenalectomie subtotală (*B*). (Col. Inst. Endocr.)

Fig. 136 — Tratamentul chirurgical al sindromului suprareno-metabolic.

Pentru stimularea suprarenalei rămase, în care se dezvoltă uneori un proces de atrofie, s-a recomandat administrarea în perfuzie intravenoasă de 400 ml soluție glucozată 5%, cu 20—30 mg hormon corticotrop. Asociația acestei stimulări în combinație cu administrarea de cortizon și dezoxicorticosteron dă cele mai bune rezultate.

Tratamentul cu foliculină a fost preconizat de Lapier în 1936. Un număr de bolnave au fost tratate în acest fel de C. I. Parhon. L-am aplicat de asemenea la un număr de bolnave. Foliculina se administrează în doze de 1—2 mg pe zi, de 3 ori pe săptămînă, timp de cel puțin 6 luni. Hormonoterapia cu foliculină face să reapară menstra, scade hipertensiunea și poliglobulia. Testosteronul sub diverse forme este util în combaterea osteoporozei și a deperdiției de proteine. Este recomandabil ca, din cauza retenției de sodiu pe care o produce, să fie folosit în asociație cu clorură de potasiu 4—6 g pe zi, administrată bucal.

Sînt unele rezerve de făcut asupra capacității androgenilor de a inhiba secreția excesivă de corticotrop, precum și riscul accentuării fenomenelor de virilism.

Pe lîngă modalitățile terapeutice indicate, se recomandă un regim dietetic declorurat, redus în lichide, glucide și grăsimi, care influențează în bine, atît obezitatea, cît și retenția de lichide și insuficiența cardiacă a bolnavilor.

Se pot administra diuretice și, la nevoie, strofantină sau digitală.

S-a recomandat, pentru combaterea osteoporozei, administrarea de vitamină D_2 și de săruri de calciu, deși se pare că această medicație nu influențează totdeauna în bine osteoporoza. În schimb, administrarea unui extract protidic de timus ne-a dat rezultate bune, ameliorînd decalcificarea și durerile osoase.

Trebuie să reținem că, oricare ar fi medicația aplicată și rezultatele bune obținute într-o primă perioadă, nu vom putea obține vindecarea decît prin înlăturarea sursei care produce hipercorticismul. În prezent cele mai bune rezultate se obțin prin suprarenalectomie subtotală bilaterală, care trebuie luată cea dintîi în considerare în primul rînd în discuția indicațiilor terapeutice ale sindromului suprareno-metabolic.

Se recomandă în conduita terapeutică să se practice cît mai curînd suprarenalectomia unilaterală totală; dacă sindromul nu se ameliorează, se instituie radioterapia hipofizară,

şi dacă nici această combinaţie nu este eficientă, se practică suprarenalectomia glandei rămase, lăsînd 1/3—1/4 din parenchim sau, după unii autori, o extirpare integrală.

Oricare ar fi modalitatea şi dinamica terapeuticii aplicate, trebuie să ţinem seama de posibilitatea remisiunilor spontane, ca şi de caracterul grav şi evolutiv al sindromului în majoritatea cazurilor, îndeosebi la bărbaţi.

SINDROMUL SUPRARENO-GENITAL
(sindromul genito-suprarenal Apert-Gallais, sindromul adreno-genital sau adreno-cortical)

Este caracterizat prin perturbarea procesului de sexualizare cronologic şi calitativ, izo- sau heterosexual, în perioada embrio-fetală, prepuberală şi adultă, datorită excesului de hormoni androgeni corticosuprarenali.

Acestui complex simptomatic i se adaugă, în unele cazuri, tulburări metabolice pe care le întîlnim în sindromul Cushing: obezitate, hipertensiune etc. De altfel, cele 2 sindrome au în comun, ca substrat morfopatologic, o tumoare sau o hiperplazie corticosuprarenală şi un grad, diferit ca intensitate, de virilism.

Relaţia dintre pseudohermafroditismul feminin şi tumorile corticosuprarenalei pare a fi fost semnalată prima dată de Marchand, în 1891. Apariţia unei sexualizări androgene precoce la copii, în relaţie cu corticosuprarenala, a fost semnalată de Bulloch şi Sequeria, iar virilismul suprarenal la femeia adultă de Apert şi de Gallais, care l-au desemnat sub termenul de sindrom genito-suprarenal.

Formele clinice ale hipercorticismului androgen sînt determinate de sexul şi mai ales de vîrsta la care apare excesul hormonal.

Hipercorticismul intrauterin tulbură adînc dezvoltarea tractului genital şi face să apară pseudohermafroditismul; cel apărut în perioada infantilă face să apară o pseudopubertate precoce izosexuală la băieţi şi heterosexuală la fete; la adulţi se constituie hirsutismul la bărbat, şi virilismul, însoţit de o gamă variată de modificări heterosexuale, la femeie.

Este un sindrom cu o incidenţă redusă şi cu distribuţie inegală între cele 2 sexe.

Simptomatologie. 1. *Sindromul suprareno-genital al adultului.* Dacă tumoarea sau hiperplazia corticosuprarenală apare la adulţi, se produc fenomene de virilizare, de intersexualizare şi tulburări metabolice şi trofice, care domină tabloul clinic. S-a vorbit în aceste cazuri de sindromul suprareno-genital postpuberal.

La femeie apare cel mai frecvent la pubertate sau la menopauză. Bolnavele se plîng de diverse tulburări, senzaţie de slăbiciune generală, migrene, care contrastează cu aspectul somatic viriloid, scăderea sau inversarea interesului sexual, cu frigiditate sau hipererotism.

Semnele caracteristice ale sindromului sînt: virilismul, dezvoltarea musculaturii, îngroşarea vocii, piele aspră, cu acnee şi furunculoză, scăderea ţesutului adipos subcutanat în unele cazuri, iar în altele, dezvoltarea lui exagerată, cu distribuţie tronculară.

Tulburările metabolice sînt, în unele cazuri care apar îndeosebi după menopauză, predominante: hiperglicemie, glicozurie şi în plus hipertensiune, aşa cum se observă la ceea ce s-a numit, „diabetul femeilor cu barbă".

La bărbat, sindromul suprareno-genital este foarte rar. El se manifestă prin exagerarea caracterelor sexuale masculine secundare, în special a creşterii părului, fenomen care conduce la apariţia unui hirsutism.

Scanned with OKEN Scanner

Tumorile feminizante ale corticosuprarenalei sînt mult mai rare. În aceste cazuri apar semnele de feminizare; ginecomastie, căderea părului de pe faţă, obezitate, atrofie testiculară, hipotrofia organelor genitale, dispariţia impulsului sexual şi impotenţa.

În sindromul suprareno-genital al adultului există o intensă creştere a eliminărilor de 17-cetosteroizi urinari, cu un larg cîmp de variaţie, cuprins între 50 şi 500 mg în 24 de ore. Eliminarea creşte proporţional cu malignitatea tumorii. Probabilitatea existenţei unui adenocarcinom creşte dacă 17-cetosteroizii depăşesc în 24 de ore 50 mg şi există o estrogenurie accentuată. Apariţia în urină a epiandrosteronului, într-o proporţie care depăşeşte 15—30% din 17-cetosteroizii eliminaţi, este de asemenea un bun indicator al adenocarcinomului.

Pentru diagnosticul diferenţial al unei tumori sau hiperplazii difuze corticosuprarenale ne putem servi de proba cu corticotrop sau cortizon.

La bolnavii cu adenocarcinom, administrarea de corticotrop nu creşte 17-hidroxicorticoizii urinari, iar aceea de cortizon sau fluoro-hidrocortizon nu inhibează excreţia crescută de 17-cetosteroizi. Retropneumoperitoneul pune în evidenţă existenţa tumorii corticosuprarenale sau a suprarenalelor hipertrofice.

(Un bolnav, înainte (*A*) şi un an după extirparea tumorii corticosuprarenale (*B*). Obs. C.I. Parhon, E. Angelescu şi colaboratorii). (Col. Inst. Endocr.)

Fig. 137 — Sindrom suprareno-genital cu pseudopubertate.

2. *Pseudopubertatea precoce* (fig. 137) prin hipercorticism androgen este izosexuală la băieţi şi heterosexuală la fete.

Hirsutismul este unul din simptomele principale, care se observă cel mai de timpuriu; creşterea părului pe cap şi faţă se accentuează cu evoluţia bolii. Părul nou apărut este mai gros, aspru şi mai închis la culoare.

Pielea este uscată la extremităţi şi seboreică pe faţă şi torace. Apare o acnee comună pe spate şi faţă, ca la tinerii pubertari.

Maturitatea sexuală apare la o vîrstă neobişnuită, de timpuriu. Totuşi nu se poate vorbi de o pubertate armonică normală dar precoce, ci de una dizarmonică, patologică, nu numai prin cronologia ei, dar şi prin unele manifestări.

Organele genitale la băieţi se dezvoltă exagerat, necorespunzător cu vîrsta. În unele cazuri testiculii rămîn proporţional mai mici, fără spermatogeneză şi ejaculări, iar prostata este aplazică. La alţi bolnavi pot apărea erecţiile, spermatogeneza cu lichid prostatic şi instinctul sexual.

La fetiţe, modificarea cea mai caracteristică şi constantă este hipertrofia clitorisului, care ia aspect peniform, cu formarea unui prepuţ, şi prezintă uneori hipospadias. În rest, organele genitale sînt normale sau hipertrofice.

Coardele vocale se îngroaşă, vocea devine masculină. Semnele maturaţiei sexuale lipsesc în majoritatea cazurilor; totuşi, s-au descris cazuri cu dezvoltarea mamelelor şi apariţia menstrei, interpretate de unii autori ca fiind de origine suprarenală.

Scanned with OKEN Scanner

Ţinînd seama de caracterele patologice ale procesului de maturaţie sexuală, cu greu s-ar putea vorbi de o pubertate normală. În realitate se produce o sexualizare disociată, care nu este însoţită de transformările complexe ale maturaţiei sexuale normale.

Caracterul patologic al acestui proces este evidenţiat şi de faptul că la fete ia un aspect viriloid, conducînd, în final, la o intersexualitate mai mult sau mai puţin accentuată.

Se poate vorbi, în acest caz, de o pseudopubertate precoce, cu heterosexualitate, iar dacă apare menstra, şi se dezvoltă mamelele, de o pubertate precoce cu intersexualitate.

La băieţi, după existenţa sau absenţa spermatogenezei şi a instinctului sexual, se poate afirma o pubertate precoce în primul caz şi o pseudopubertate precoce în al doilea.

Hirsutismul, maturitatea sexuală precoce şi fenomenele de intersexualitate se însoţesc de tulburări metabolice şi trofice, mai mult sau mai puţin accentuate, în special obezitate, striaţii atrofice, policitemie etc.

Obezitatea este localizată la abdomen, regiunea mamară, ceafă şi spate. Membrele au un grad de adipozitate la capătul lor proximal.

Pe lîngă modificările organelor genitale apar, la ambele sexe, tulburări de dezvoltare. Creşterea în înălţime este accelerată, fără să conducă la un gigantism, pentru că excesul de hormoni sexuali produce o închidere precoce a cartilajelor de creştere. Din această cauză bolnavii sînt mai scunzi decît indivizii normali, la terminarea perioadei de creştere.

Scheletul şi musculatura se dezvoltă exagerat, fenomen care apare mai accentuat la băieţi. La aceştia dezvoltarea aparatului locomotor se poate însoţi şi de o forţă musculară excepţională.

Dentiţia definitivă apare mai devreme.

3. *Hipercorticismul apărut în perioada embrionară.* Excesul de hormoni androgeni apărînd între săptămîna a 12-a şi a 20-a, se realizează un pseudohermafroditism la embrionul femel şi un hiperandrogenism la cel mascul, cu aspecte de macrogenitosomie.

În primul caz apar grave malformaţii ale tractului genital femel, a căror intensitate creează dificultăţi în determinarea sexului nou-născutului. La examenul organelor genitale externe se constată: hipertrofia clitorisului, cu aspect de penis cu hipospadias, hipertrofia buzelor mari, care seamănă cu scrotul, şi atrofia buzelor mici. Ovarele, uterul şi vaginul sînt normale sau atrofice.

În anii următori, la aceste malformaţii se pot adăuga semnele somatice, funcţionale şi psihice ale hipersecreţiei androgene: dezvoltare exagerată a musculaturii, creştere accelerată, hipertricoză pe corp şi slabă dezvoltare a părului capului, pînă la calviţie timpurie, amenoree, transformare viriloidă a vocii.

Dacă hiperandrogenia corticosuprarenală apare intrauterin la un făt de sex masculin, atunci se produce, nu un pseudohermafroditism feminin, ci o macrogenitosomie precoce izosexuală. Nounăscutul are o greutate şi dimensiuni depăşind limitele normale, penisul se dezvoltă şi intră în erecţie; apar uneori fenomene de insuficienţă corticosuprarenală, cu diaree şi vărsături, cu stări de colaps.

În perioadele următoare ale copilăriei, copilul prezintă o pseudopubertate precoce.

Forme clinice. În sindromul suprareno-genital formele clinice sînt foarte numeroase, aşa cum s-a văzut de fapt din descrierea tipologică. Vîrsta la care apare hipercorticosuprarenalismul androgen şi sexual la bolnav dă naştere celor 3 forme clinice ale sindromului: intrauterină, infantilă şi adultă, descrise la simptomatologie.

Formele *oligosimptomatice* şi *fruste* pot da o mare gamă de variante clinice, pe care le observăm atît de frecvent.

Una din formele oligosimptomatice cele mai răspîndite este *hipertricoza androidă*, care poate apărea izolat sau însoţită de tulburări menstruale atenuate. În aceste cazuri este fără îndoială vorba de cazuri oligosimptomatice ale sindromului suprareno-genital.

Evoluţie. În cazurile cu hiperplazie corticosuprarenală, evoluţia sindromului este de lungă durată; ea este mai scurtă însă în acelea cu tumori. Şi în acest ultim caz, rapiditatea

evoluției depinde de benignitatea sau malignitatea tumorii. La copiii cu pubertate precoce și la bărbați tumoarea este adesea malignă, cu frecvente metastaze.

În cazurile cu pseudohermafroditism neevolutiv este vorba de un proces care de fapt s-a stins.

În general, putem distinge în evoluția unui sindrom suprareno-genital un stadiu tumoral endocrin și unul tumoral caşectic. În primul, tabloul clinic este dominat de tulburările provocate de hiperhormonizarea corticosuprarenală, în cel de-al doilea domină tulburările finale ale cancerului, cu metastaze și caşexie, sau cu epuizare prin suprasolicitare metabolică anarhică.

Diagnosticul variantelor clinice ale sindromului suprareno-genital este în unele cazuri ușor, în altele prezintă însă numeroase dificultăți.

Pentru stabilirea diagnosticului ne vom servi de semnele clinice principale ale sindromului: hirsutismul, intersexualitatea, maturația sexuală precoce și obezitatea cu hipertensiune. Condițiile de apariție, vîrsta și sexul bolnavului vor constitui, de asemenea, elemente pozitive pentru stabilirea diagnosticului diferențial.

Diagnosticul trebuie făcut, în afara sindromului, cu toate afecțiunile în care există tulburări în dezvoltarea sexuală, cu intersexualitate și hirsutism, însoțite de tulburări metabolice, în special de obezitate, și în interiorul sindromului, între cele 3 forme clinice.

Sindromul Cushing și în special formele de trecere între acesta și sindromul suprareno-genital prepuberal și al adultului prezintă oarecare dificultăți de diagnostic.

Sindromul suprareno-genital este caracterizat printr-o intensă creștere a eliminărilor de 17 cetosteroizi și uneori de estrogeni, în timp ce în sindromul Cushing aceste eliminări sînt crescute moderat sau normale, dar există în schimb o intensă creștere a eliminărilor de 17-hidroxisteroizi. La aceasta trebuie să adăugăm contextul clinic diferit.

Sindromul suprareno-genital se diferențiază de virilismul sindromului Stein-Loewenthal al ovarului polichistic testoid prin existența tumorilor ovariene palpabile și printr-o eliminare moderat crescută de 17-cetosteroizi (în jurul a 20 mg în 24 de ore) și printr-o evoluție mai lentă.

Luteoamele și tumorile paraovariene se pot însoți de o eliminare crescută de 17-cetosteroizi (30—60 mg în 24 de ore), dar sînt uneori palpabile și reactive la proba cu cortizon.

Pseudopubertatea precoce corticosuprarenală trebuie diferențiată de toate formele clinice ale pubertății și pseudopubertății precoce: gonadică, epifizară și diencefal-hipofizară.

Macrogenitosomia epifizară apare cu mult mai frecvent la băieți; în această boală eliminările de 17-cetosteroizi sînt în limitele normale ale unui bărbat adult și există semnele unei tumori intracraniene.

În pubertatea precoce diencefal-hipofizară, eliminarea urinară a gonadotropului foliculostimulant este crescută, iar a 17-cetosteroizilor este în limitele normale corespunzătoare unui pubertar; nu apar semnele unei tumori corticosuprarenale, răspunsul la corticotrop este pozitiv, maturația este izosexuală.

În pubertatea precoce gonadică apar semnele unei tumori ovariene sau testiculare, cu o maturație izosexuală. Eliminările de hormoni sexuali sînt moderat crescute.

Mai dificil de diagnosticat sînt cazurile fruste și oligosimptomatice, în care hipertricoza, amenoreea sau diversele modificări intersexuale apar — cel puțin pentru un timp — ca simptome unice. În aceste cazuri sînt necesare un examen clinic amănunțit și executarea dozărilor hormonale și a probelor funcționale cu hormon corticotrop și cortizon.

Pseudohermafroditismul este atît de caracteristic, încît nu pune probleme de diagnostic diferențial decît în interiorul acestei forme clinice. Caracterul congenital, relevat prin anamneză, este un semn hotărîtor, la care se adaugă creșterea eliminărilor de 17-cetosteroizi, cu normalitatea sau scăderea 17-hidroxicorticosteroizilor.

Existența unei tumori sau a unei hiperplazii difuze corticosuprarenale se diferențiază prin probele funcționale cu corticotrop și cortizon. La acestea se adaugă semnele locale, culese prin examenul clinic și radiologic obișnuit sau cu pneumoperitoneu.

Scanned with OKEN Scanner

În unele cazuri, diagnosticul diferenţial între un pseudohermafrodit masculin şi unul feminin se face cu dificultate. Examenul organelor genitale externe, prezenţa gonadei masculine şi caracterul eliminărilor hormonale ne ajută la stabilirea diagnosticului.

Recent s-a propus biopsia pielii, cu determinarea cromatinei sexuale în nucleul celulelor stratului malpighian. Se ştie că această cromatină este prezentă la femeie şi absentă la bărbat.

Prognostic. Într-un sindrom suprareno-genital prognosticul este diferit, după natura procesului tumoral, după forma clinică şi intensitatea tulburărilor metabolice.

Prognosticul este întunecat în carcinomul suprarenal, din cauza evoluţiei rapide şi a metastazelor.

Serioase dificultăţi de ordin familial şi social prezintă cazurile de pseudohermafroditism care nu pot fi rezolvate chirurgical, fiind prezentate medicului tardiv, după ce s-a format stereotipul sexual. Putem fi mai optimişti în cazurile în care hipertricoza apare oarecum solitară, dar şi în aceste cazuri se pun probleme dificile de estetică, mai ales la femeile tinere.

Formele tumorale cu pubertate precoce au un prognostic bun, în măsura în care sînt diagnosticate la timp şi tumoarea poate fi extirpată.

În formele netumorale, cu hiperplazie difuză corticosuprarenală, administrarea prelungită de cortizon sau suprarenalectomia bilaterală subtotală au schimbat prognosticul, atît de rezervat, al acestui sindrom.

Etiologia. Sindromul suprareno-genital este datorit unui proces tumoral sau hiperplazic al corticosuprarenalei, apărut în perioada intra- sau extrauterină. Cauzele care pot provoca apariţia acestui proces sînt necunoscute pentru formele tumorale.

Pentru procesul hiperplazic intervin factori exogeni sau endogeni, care dezechilibrează mecanismul reglator neuro-hipofizar al morfofiziologiei suprarenale. De fapt, şi în acest domeniu cunoştinţele noastre au un caracter relativ.

Sindromul suprareno-genital este mai frecvent la femei decît la bărbaţi. Sintetizînd ansamblul a 4 statistici, totalizînd 119 cazuri, rezultă o proporţie de 5 femei la un bărbat.

Boala este mai frecventă în ordine crescîndă, din copilărie spre vîrsta adultă. Pseudohermafroditismul feminin este cel mai rar, în timp ce formele clinice ale femeii adulte sînt mult mai frecvente.

S-a observat că în unele cazuri sindromul are un caracter familial, aşa cum o arată apariţia diferitelor forme clinice în aceeaşi familie: pseudohermafroditism, macrogenitosomie precoce, virilism pilar etc.

Morfopatologie. Substratul morfopatologic al sindromului suprareno-genital este constituit de corticosuprarenalomul malign, benign şi difuz (hiperplazie difuză).

Corticosuprarenalomul malign (epinefromul malign) se poate prezenta sub formă de adenom şi de epiteliom. Este vorba de o tumoare voluminoasă, moale, friabilă, roşiatică, cu zone necrotice sau hemoragice. Corticosuprarenalomul malign are o structură trabeculară tipică şi una trabeculară sau alveolară atipică. Ultimele 2 structuri se traduc rareori printr-un sindrom endocrin; prin marea lor malignitate, ele evoluează rapid ca tumori cu metastaze. Celulele tumorale au numeroase atipii şi monstruozităţi nucleare.

Corticosuprarenalomul benign este caracterizat printr-o hiperplazie adenomatoasă, răspîndită în toată glanda; el poate depăşi în greutate 50—60 g. Structura sa este alveolară, adenomatoasă sau trabeculară, fără atipii celulare.

Corticosuprarenalomul difuz este caracterizat printr-o hiperplazie a corticalei, cuprinzînd reticulara şi fasciculata. Hiperplazia difuză a fost găsită în pseudohermafroditism şi în sindromul Cushing. Corticosuprarenalomul difuz se poate maligniza.

Pe lîngă tumorile localizate în suprarenală, trebuie să citäm ca posibile pe acelea dezvoltate în ţesutul cortical accesoriu. Este vorba de tumorile Grawitz, care pot face de asemenea să apară un sindrom suprareno-genital sau să evolueze ca un proces tumoral, fără simptomatologie clinică. Aceste tumori sînt localizate în diverse mezouri sau organe abdominale (pancreas, ficat, ovar, ligamente largi etc.).

Scanned with OKEN Scanner

De un mare interes patogenic sînt modificările de structură din hipofiza anterioară. S-au descris cazuri de tumori suprarenale cu hialinizarea bazofilelor.

Ovarele prezintă intense modificări patologice: degenerări chistice, hiperplazie tecală şi incapsulare testoidă, tumoare a corpului galben, ovar polichistic etc.

Testiculii sînt atrofici, scleroşi, cu leziuni intense în linia seminală, cu oligo- şi azoospermie.

În stadiul de metastaze şi caşexie apar leziuni grave degenerative în diverse organe. Metastazele se localizează în ficat, plămîn etc.

Patogenie. Mecanismul prin care apare proliferarea corticală este necunoscut. Totuşi este de presupus că ori care ar fi factorul etiologic, în realizarea procesului neoplazic participă hormonul corticotrop şi componentele sistemului nervos central, care intervin în menţinerea structurii şi în reglarea funcţiei corticosuprarenalei.

De fapt, avem aici un caz particular al mecanismului general de producere a unei neoplazii endocrine, problemă insuficient cunoscută, care a fost considerată pînă în prezent, în mod greşit, exclusiv în lumina factorilor locali oncogeni.

În cazurile de sindrom suprareno-genital netumoral, se produce o rupere a interrelaţiilor hormonale dintre hipofiza anterioară şi corticosuprarenală, precum şi o perturbare a sintezei corticosteroizilor.

Corticosuprarenala pierde capacitatea de hidroxilare în C_{21}; în consecinţă, hormonii intermediari apar în cantităţi mai mari.

Perturbarea biosintezei corticosteroizilor este urmată de scăderea producţiei de hidrocortizon, cel mai puternic frenator al secreţiei de corticotrop. Ca urmare, acesta este secretat în exces şi produce hiperplazia corticosuprarenalei.

Din cauza biosintezei defectuoase, excesul de corticotrop produce unilateral un exces de androgeni, creîndu-se astfel o insuficienţă relativă de glucocorticoizi.

În schimb, excesul de androgeni blochează secreţia de gonadotropi hipofizari.

În acest fel se explică apariţia, în sindromul suprareno-genital, a unei hiperandrogenii cu hipotrofia gonadelor.

Această ingenioasă interpretare este confirmată de rezultatele bune obţinute în acest sindrom prin administrarea prelungită de cortizon, care reduce în acelaşi timp secreţia de corticotrop şi de androgeni corticosuprarenali, cu defrenarea gonadotropă şi reapariţia la femei a ciclului ovarian.

Excesul de secreţie corticală, produsă în mod anarhic influenţează toate ţesuturile reactive la hormonii androgeni sau estrogeni, precum şi metabolismele în care intervin corticosteroizii.

Hormonii androgeni pot provoca la mascul, după epoca de apariţie a procesului patologic, pseudopubertate sau pubertate precoce izosexuală, iar la femelă, pseudohermafroditismul android şi virilism postpuberal. Hormonii estrogeni determină la mascul pseudohermafroditism ginoid sau feminizare, iar la femelă, pseudopubertate sau pubertate precoce izosexuală.

Cercetările clinice au arătat, la bolnavii cu sindrom suprareno-genital, un exces de hormoni androgeni şi estrogeni. Observaţiile noastre ne-au arătat un exces de 17-corticosteroizi în urina bolnavilor cu hirsutism. Cercetări mai vechi, făcute pe creasta de clapon, au indicat de asemenea excesul de hormoni androgeni.

Tratamentul. *Profilaxia* sindromului suprareno-genital este o problemă pe care endocrinologia nu a rezolvat-o încă pe deplin. Nu se poate da o indicaţie precisă în acest domeniu; totuşi este de presupus că înlăturarea factorilor endo- sau exogeni, capabili să intervină în dezvoltarea sexuală intrauterină şi alteori în cea pubertară şi postpubertară, constituie profilaxia bolii. Aceşti factori sînt toţi acei agenţi fizici, chimici şi biochimici care tulbură mecanismul reglator al morfologiei şi fiziologiei hipofizo-suprarenale.

Scanned with OKEN Scanner

În acest sens, este necesar să se facă cercetări care ar putea deschide perspectivele unei mai bune profilaxii a sindromului suprareno-genital.

Tratamentul curativ în sindromul suprareno-genital este deosebit de complex, pentru că trebuie să cuprindă rezolvarea procesului tumoral şi tratamentul endocrin de reechilibrare şi de corectare a malformaţiilor.

Tratamentul tumorii corticosuprarenale este chirurgical. Radioterapia nu dă nici un rezultat. Extirparea suprarenalei neoplazice necesită o tehnică chirurgicală înaintată şi o perfectă asistenţă endocrină pre- şi postoperatoare.

Hipercorticosuprarenalismul tumoral produce o atrofie de compensaţie a glandei sănătoase, care după extirparea tumorii nu poate asigura necesităţile hormonale ale organismului; ca urmare, după intervenţia chirurgicală apare o insuficienţă suprarenală acută. Prin acest mecanism se explică marea mortalitate observată acum cîteva decenii.

Extirparea este indicată în corticosuprarenaloamele maligne; ea nu este indicată în pseudohermafroditismul neevolutiv, unde drama patologică s-a petrecut cu mulţi ani în urmă.

Pentru preîntîmpinarea insuficienţei suprarenale acute se administrează cortizon, dezoxicorticosteron, soluţii saline şi glucozate pre- şi postoperator. Extirparea tumorii este urmată, în scurt timp, de dispariţia simptomelor patologice.

Recidiva în corticosuprarenaloamele maligne este posibilă, mai ales dacă în momentul intervenţiei procesul tumoral depăşise capsula glandei.

În corticosuprarenalomul difuz este recomandabilă suprarenalectomia bilaterală subtotală, dacă în tabloul clinic predomină fenomenele de tip Cushing.

Radioterapia poate fi indicată după intervenţie, dacă sînt probabilităţi de recidivă.

Radioterapia poate fi aplicată cu prudenţă, pe faţă, pentru hipertricoză. Şi acest tratament comportă un mare coeficient de incertitudine în privinţa rezultatelor.

Radioterapia pe hipofiză, pentru formele hipofizare ale sindromului, a dat rezultate mediocre în cazurile tratate sub observaţia noastră.

Tratamentul cu hormonii antagonişti ai suprarenalei, cum ar fi epifizhormonul sau extractul de timus, este indicat în formele netumorale, oligosimptomatice sau fruste. Tratamentul trebuie să fie urmat luni şi ani, pentru a obţine o inhibiţie durabilă.

Tratamentul cu estrogeni a dat rezultate inegale diverşilor terapeuţi. Unii autori au făcut rezerve asupra tratamentului cu foliculină în sindromul suprareno-genital (C. I. Parhon).

În literatură au fost comunicate recent rezultatele bune obţinute prin administrare prelungită de cortizon. Hormonul este administrat în doză de 25—30 mg pe zi, *per os* sau intramuscular.

Hidrocortizonul este indicat în doze mai mici: 1 mg la 6 ore, pe cale bucală, sau 200—250 mg intramuscular, în soluţie, cu resorbţie lentă.

Tratamentul trebuie aplicat timp de 6—12 luni. Cu el se pot obţine: deblocarea creşterii, apariţia menstrei, dezvoltarea mamelelor, oprirea creşterii părului heterosexual.

Tratamentul malformaţiilor pseudohermafroditismului este chirurgical, impunînd operaţii complexe şi succesive, care pot rezolva într-o măsură inegală problema funcţională sau socială a bolnavilor. În această categorie sînt de citat corectarea atreziei vaginale, a hipospadiasului, a hipertrofiei clitorisului etc.

În unele cazuri se pune problema determinării sexului biologic real, de care se leagă şi rezolvarea chirurgicală a malformaţiei. Este necesar ca decizia să se ia după o analiză prudentă şi amănunţită a bolnavului, din punct de vedere biologic, psihologic şi so-

Scanned with OKEN Scanner

cial. Se va face recunoaşterea gonadei masculine sau feminine prin explorări chirurgicale, examene clinice şi dozări hormonale.

Oricare ar fi succesul unei astfel de intervenţii, pseudohermafroditii rămîn sterili.

Terapeutica pseudohermafroditismului este dintre cele mai complexe şi grele, din cauza tulburărilor numeroase care ţin de intersexualitate şi care nu se reduc numai la aspectele genitale.

BOALA ADDISON
(insuficienţa suprarenală cronică melanodermică, sindromul Addison)

Boala Addison este forma clinică cea mai veche şi mai bine cunoscută a insuficienţei suprarenale cronice, produsă prin leziuni distructive întinse ale glandei, cu scăderea pînă la dispariţie a secreţiei de hormoni corticosteroizi.

Această boală a fost descrisă de Addison în 1855, într-o monografie cuprinzînd studiul anatomo-clinic a 11 cazuri, prin care a individualizat noua entitate clinică sub termenul de boală bronzată.

Cele mai mari progrese în cunoaşterea patogeniei şi a terapeuticii s-au făcut o dată cu descoperirea hormonilor corticali şi cu aplicarea lor în tratamentul insuficienţei corticosuprarenale. În ultimele decenii s-au izolat forme etiologice netuberculoase, care trebuie cuprinse sub termenul de sindrom Addison, spre deosebire de boala Addison, denumire care trebuie rezervată suprarenalitei tuberculoase cu insuficienţă suprarenală consecutivă.

Simptomatologie. Începutul bolii Addison este insidios. Pot trece mulţi ani între faza iniţială lezională şi începutul clinic al bolii. În momentul cînd apar primele semne de insuficienţă suprarenală cronică, procesul distructiv tuberculos a cuprins cel puţin 8/10 din parenchimul suprarenal.

Începutul bolii are în unele cazuri un caracter acut, manifestat prin apariţia simptomelor de insuficienţă suprarenală acută, la un bolnav cu insuficienţă suprarenală cronică ignorată, în decursul unei infecţii, intoxicaţii sau după un traumatism. Alteori, acesta poate fi determinat prin instalarea tulburărilor fruste, oligo- sau monosimptomatice de hiposuprarenalism.

În perioada de stare, boala Addison se caracterizează printr-un tablou simptomatic foarte bogat, datorit faptului că toate organele, ţesuturile şi funcţiile organismului sînt modificate într-un grad mai mult sau mai puţin intens, determinat de intensitatea insuficienţei suprarenalei şi de evoluţia ei. Acest fapt se explică — aşa cum vom vedea la patogenie — prin lipsa hormonilor suprarenali, care în mod normal intervin în metabolismul şi troficitatea ţesuturilor.

S-a susţinut că în boala Addison există 4 categorii de simptome, care singure permit diagnosticul: melanodermia, astenia neuro-musculară, hipotonia cardio-vasculară şi tulburările gastro-intestinale. Acestea sînt fără îndoială simptomele cele mai evidente la examenul clinic, dar nu li se poate acorda un caracter de exclusivitate, mai ales dacă ţinem seama de formele oligosimptomatice.

În realitate, pe lîngă cele 4 simptome sau complexe simptomatice există numeroase alte semne, care sînt tot aşa de preţioase pentru a preciza forma clinică, prognosticul, diagnosticul etiologic etc.

Pigmentaţia pielii şi a mucoaselor este simptomul cel mai caracteristic al bolii Addison şi, în unele cazuri, cel mai precoce. Am putut vedea bolnavi la care pigmentaţia mucoaselor a evoluat, monosimptomatic, cu ani înainte de instalarea tabloului complet al insuficienţei suprarenale cronice. Intensitatea pigmentaţiei este proporţională cu vechimea şi gravitatea insuficienţei suprarenale.

Scanned with OKEN Scanner

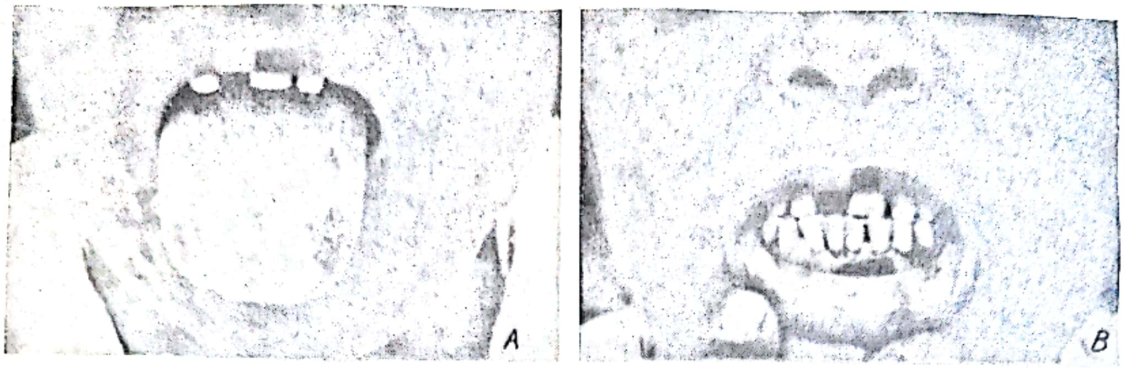


Fig. 138 — Pigmentaţia mucoasei linguale (*A*), gingivale şi labiale (*B*) în boala Addison. (Col. personală.)

Melanodermia apare în primul rînd pe regiunile expuse la soare şi în zonele care în mod normal sînt mai bogate în pigment, ca: axila, organele genitale, mamelonul, plicile de flexie. Pigmentul se depune de asemenea în zonele de iritaţie sau frecare şi în cele de frontieră ale cicatricelor. Melanodermia lipseşte pe palmă şi plantă, cu excepţia plicilor de flexie, pe pleoape şi pe pielea capului.

Hiperpigmentarea începe sub forma de mici macule brune, apoi progresiv se generalizează; încetul cu încetul, culoarea pielii se schimbă, trecînd de la nuanţele cafenii la cea de coajă de pîine rumenită, apoi la coloritul negricios-sepia, ciocolatiu sau ardezie. În cele din urmă, pigmentaţia se extinde la unghii şi păr.

Foarte caracteristice şi de mare importanţă pentru diagnostic sînt petele pigmentare care apar pe mucoasa bucală şi linguală (fig. 138). Locul de elecţie este mucoasa gingivală şi labială. Petele au o culoare brună-ardezie, uneori violacee, asemănătoare cu pigmentarea normală a bolţii palatului la cîini.

Într-o proporţie de 15—20% din cazuri apar şi forme de vitiligo.

În boala Addison prin atrofie corticosuprarenală nu apare hiperpigmentare.

Astenia nervoasă şi musculară este de asemenea unul din simptomele cele mai precoce, constante şi caracteristice, ale bolii Addison. Bolnavul se simte obosit în permanenţă, chiar dacă stă în repaus. Efortul muscular de proporţiile cele mai reduse nu este suportat. În cele din urmă, mersul devine imposibil, bolnavul este silit să stea culcat în permanenţă, chiar masticaţia îl oboseşte.

Proba dinamometrică sau ergografică ne arată că forţa musculară este normală sau aproape normală la început, dar se epuizează repede după cîteva mişcări; este vorba, deci, de o fatigabilitate extremă şi nu de o adinamie sau de o pareză.

Tulburările nervoase în boala Addison sînt destul de polimorfe, de la astenie pînă la crize solare sau epileptiforme. În unele cazuri, crizele vegetative apar pe prim plan, în altele sînt mult atenuate. Crizele solare se manifestă prin dureri acute în regiunea celiacă, cu iradiaţii lombare însoţite de vărsături şi de diaree. Ele n-au legătură cu ingestia de alimente. Uneori, durerile abdominale sînt aşa de intense şi de persistente, încît pot simula o peritonită. Crizele epileptiforme pot apărea o dată cu crizele solare sau independent de acestea; ele au fost interpretate ca fiind consecinţa hipoglicemiei.

Au fost observate cazuri cu parestezii sau hiperestezii, fotofobii etc.

De un deosebit interes sînt modificările activităţii nervoase superioare în boala Addison. Bolnavii au o scădere a proceselor de excitaţie, a memoriei şi concentraţiei; sînt apatici, astenici şi deprimaţi. Electroencefalograma arată modificări caracteristice, care permit un diagnostic diferenţial al bolii Addison. Pe un lot de bolnavi am putut constata apariţia spontană sau provocată prin hiperpnee a undelor lente situate în banda θ—Δ, descărcări

de unde lente, modificări ale reacţiei de oprire pe ritmul α, sensibilitate crescută la hiperpneea provocată, o dezorganizare a ritmului α, pusă în evidenţă prin analiza pantei şi duratei bioelectrice.

Cercetările ne-au arătat că aceste modificări sînt ireversibile în cazurile cu crize de insuficienţă subacută sau acută repetate, explicabile prin apariţia de leziuni importante.

Cercetările făcute cu metoda reflexelor condiţionate ne-au arătat că addisonienii fixează şi diferenţiază greu reflexele.

Ansamblul tulburărilor nervoase şi musculare se explică prin profunda perturbare a metabolismului celulelor nervoase şi musculare, ca urmare a lipsei hormonilor corticali.

Hipotonia cardio-vasculară este constantă în boala Addison. O găsim reprezentată prin hipotensiune, puls mic şi rapid, sufluri mezocardiace, scăderea masei sanguine şi modificări electrocardiografice.

Hipotensiunea arterială este caracterizată prin următoarele elemente: scăderea tensiunii maxime sub 100 şi chiar sub 90 mm Hg şi a celei minime sub 80 mm Hg; presiunea diferenţială scade de asemenea, iar indicele oscilometric este foarte mic. Uneori, tahicardia apare la cel mai mic efort. Totuşi, în stadiile de început ale bolii hipotensiunea poate lipsi sau poate fi înlocuită cu hipertensiune, aşa cum am putut observa la o bolnavă.

Ortodiagrama ne arată că volumul inimii este mic, ceea ce se explică prin scăderea masei sanguine. În criză, volumul se reduce pînă la 2/3 din cel normal. Undele *P*,*R* şi *T* ale electrocardiogramei se turtesc, iar *QRS* se reduce de asemenea ca amplitudine.

Tulburările gastro-intestinale nu lipsesc niciodată în boala Addison. Cel mai frecvent şi precoce simptom este anorexia, care este în unele cazuri atît de intensă, încît bolnavul refuză hrana. În 80% din cazuri, anorexia apare printre primele simptome.

În ordinea frecvenţei urmează diareea ireductibilă prin regim sau prin medicaţie antidiareică obişnuită. Ignorarea acestui caracter a condus la multe greşeli terapeutice şi uneori la moartea addisonienilor.

Este necesar să ştim că în rare cazuri apare constipaţia, mai ales în perioada de început a bolii. Vărsăturile nu sînt rare şi însoţesc de regulă diareea.

Au fost descrise şi alte tulburări gastro-intestinale de mai mică importanţă, ca sialoreea, greaţa, hipoclorhidria, meteorismul, crizele de sughiţ, crizele gastrice pseudotabetice etc.

Nu trebuie să se uite marea însemnătate prognostică a tulburărilor gastro-intestinale. Accentuarea anorexiei şi apariţia vărsăturilor şi diareei sînt un semnal de alarmă şi înseamnă intrarea bolnavului într-o criză acută sau subacută de insuficienţă suprarenală. Intensitatea tulburărilor gastro-intestinale este paralelă cu gravitatea insuficienţei suprarenale.

Sindromul umoral. De o mare însemnătate pentru clinica bolii Addison este ceea ce se poate numi sindromul umoral al insuficienţei suprarenale. Acesta este caracterizat prin cloropenie şi hiperclorurie, hiperpotasemie, hiperazotemie, hipoglicemie, hipocolesterolemie, creşterea sulfului total şi scăderea glutationului, scăderea rezervei alcaline, hemoconcentraţia, creşterea viscozităţii sanguine şi anhidremie.

Sindromul umoral este reprezentat cu toată complexitatea în insuficienţa suprarenală acută, incomplet şi cu intensitate diferită în boala Addison. Astfel, cloropenia poate lipsi în stadiile iniţiale ale bolii, însă niciodată în cele înaintate. Vărsăturile, diareea şi regimul declorurat o agravează.

Hiperpotasemia este — după Maranõn — un simptom umoral mai caracteristic decît cloropenia.

Hipoglicemia este moderată şi inconstantă. Nu atinge decît în stadiile înaintate ale bolii nivelul convulsivant (sub 0,60%). Hipoglicemia se însoţeşte de creşterea sensibilităţii la insulină.

Scanned with OKEN Scanner

În legătură cu sindromul umoral a fost imaginată o serie numeroasă de probe funcţionale, care pun în evidenţă tulburările metabolismului apei, clorului, sodiului şi potasiului. Aceste probe sînt utile numai în cazurile cu simptomatologie slab exprimată, în formele oligosimptomatice sau în stadiile de început ale bolii. Cu excepţia probelor care explorează metabolismul apei, cele referitoare a cloropenie şi hiperpotasemie au unele riscuri pentru bolnav şi trebuie aplicate cu prudenţă.

La numeroasele tulburări metabolice citate trebuie să adăugăm scăderea consumului de oxigen, exprimat prin scăderea metabolismului bazal. Acest simptom nu este constant la addisonieni, fapt explicabil prin nivelul diferit al insuficienţei suprarenale.

Modificările morfologice ale sîngelui trebuie de asemenea reţinute. Ele sînt caracterizate prin leucopenie, mononucleoză cu limfocitoză, eozinofilie de bază crescută, anemie normocromă.

Viteza de sedimentare este crescută în suprarenalita tuberculoasă.

Masiva perturbare a funcţiilor care asigură legătura cu mediul de viaţă, precum şi perturbarea întregului metabolism sînt exprimate, în sinteză, în profundele modificări ale stării generale a addisonienilor. Bolnavii scad în greutate, progresiv, pînă la caşexie, ajungînd să piardă 10—20 kg, sînt incapabili de a răspunde la solicitările cele mai modeste ale mediului, se resemnează în clinostatism, într-o stare de astenie şi fatigabilitate extremă, sub ameninţarea continuă a crizei finale de insuficienţă suprarenală acută.

Patologia endocrină în boala Addison este dominată în primul rînd de gonade. La bărbaţi apare o hipotrofie testiculară, cu scăderea capacităţii şi impulsurilor sexuale, iar la femei, pe lîngă aceste ultime tulburări se instalează amenoreea sau o gamă variabilă de tulburări ale ciclului menstrual. Eliminarea de 17-cetosteroizi este scăzută.

Endocrinia tiroidei este diminuată, aşa cum o arată scăderea metabolismului bazal, care poate fi — 20%, şi a iodului protidic.

Evoluţia bolii Addison este lentă şi progresivă. Durata medie a bolii, în epoca cînd nu se cunoştea tratamentul cu cortină şi corticosteroizi, era de 1—3 ani; în cazuri excepţionale a depăşit 10 ani. Au fost însă descrise şi evoluţii rapide, de numai cîteva luni. În formele cu atrofie suprarenală a fost observată o durată între 10 şi 20 de ani.

Dacă nu este tratată, boala evoluează spre caşexie şi exitus printr-una din formele clinice ale insuficienţei suprarenale acute: moarte subită, colaps cardio-vascular, meningo-encefalopatie cu comă terminală etc.

Criza de insuficienţă suprarenală acută poate fi provocată de intoxicaţii, uneori minime, de traumatisme, oboseală, infecţii acute, intervenţii operatoare. Uneori poate apărea fără o cauză aparentă.

Tratamentul modern a prelungit evoluţia bolii Addison într-o măsură care nu poate fi încă apreciată. Sub influenţa tratamentului, sînt evitate crizele de insuficienţă suprarenală acută şi caşexia, dar nu apariţia unei tuberculoze evolutive, aşa cum am observat şi noi la cîţiva addisonieni. De altfel, tuberculoza pulmonară este complicaţia cea mai frecventă; ea a fost semnalată în 1/3 din cazuri.

Este necesar să atragem atenţia asupra cazurilor pe care le pot prezenta addisonienii supuşi unei suprasolicitări, aşa cum se întîmplă în intoxicaţii, infecţii, traumatisme etc. În asemenea cazuri, ei pot face o criză de insuficienţă suprarenală acută.

Bolnavii pot face o criză de hipoglicemie, cu simptomele bine cunoscute. În asemenea cazuri există pericolul de a trece de la o stare hipoglicemică moderată la o hipoglicemie severă cu convulsii şi comă, care nu pot fi remediate prin administrare de glucoză.

Trebuie să reţinem că 1/4 sau chiar 1/2 din addisonieni fac crize de hipoglicemie.

Formele clinice ale bolii Addison pot fi individualizate după intensitatea insuficienţei suprarenale cronice sau multiplicitatea simptomelor.

Formele *fruste* ale bolii sînt caracterizate printr-o slabă intensitate a simptomelor, cu predominanţa melanodermiei. În aceste cazuri s-a vorbit de addisonism. În ceea ce ne

Scanned with OKEN Scanner

privește, credem că aici este vorba de o insuficiență suprarenală simptomatică. Din acest punct de vedere, această formă are o mare importanță în medicina generală.

În formele *oligosimptomatice* predomină unul dintre simptome. S-a vorbit de o formă digestivă, miastenică, melanodermică. De fapt, dacă urmărim bolnavul în timp, constatăm că tabloul simptomatic se completează progresiv. Formele oligosimptomatice aparțin stadiului inițial al bolii.

În formele *incomplete* ale bolii Addison se pune îndeosebi problema diagnosticului, care este dificil tocmai din cauza tabloului simptomatic atipic.

Forma *distrofică* a bolii Addison se observă la copii. Ea este caracterizată prin apariția semnelor tipice ale insuficienței suprarenale cronice și în plus a infantilismului somato-sexual. Forma distrofică este rară sub vîrsta de 10 ani și mai frecventă în perioada de maturație sexuală.

Boala Addison poate să fie asociată cu insuficiența tiroidiană, cu boala Basedow (semnalată chiar de Addison), cu tetania, cu diabetul zaharat, cu ciroza, cu boala Recklinghausen, cu sclerodermia etc. Problemele clinice pe care le pune coexistența acestor sindrome cu insuficiența suprarenală cronică sînt extrem de numeroase și de dificile. Astfel coexistența bolii Addison cu hipertiroidia modifică tabloul simptomatic al fiecărui sindrom în parte și pune probleme dificile de tratament.

Diagnosticul în boala Addison nu prezintă dificultăți în formele tipice; este însă dificil în formele fruste, oligosimptomatice sau incipiente.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe simptomele clinice, pe examenele umorale, pe testele de insuficiență suprarenală și pe radiografia regiunii lombare, care poate pune în evidență, în 1/3 din cazuri, o densificare sau calcificare în suprarenale.

În capitolul introductiv al patologiei suprarenale au fost expuse și probele funcționale. Dintre acestea au o deosebită valoare practică scăderea 17-cetosteroizilor și a 17-hidroxicorticoizilor, proba eozinopeniei provocată prin administrarea de corticotrop și proba diurezei provocate.

Evident că ansamblul componentelor sindromului umoral, îndeosebi hipocloremia, hiperpotasemia, hipoglicemia și hiperazotemia, sînt de asemenea de mare folos în elaborarea diagnosticului.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu diversele boli în care există melanodermie, astenie, hipotensiune și caşexie.

Melanoza paludică este gălbuie-pămîntie, murdară; nu o găsim pe mucoase; cea luetică este gălbuie și dispusă areolar; în ciroza bronzată, mucoasele sînt excepțional atinse; în pelagră, pigmentația este precedată de eritem. De un mare interes practic sînt melanozele profesionale sau chimioterapice. În aceste cazuri este vorba de o pseudomelanodermie, pentru că nu există un exces de pigment melanic, ci o impregnare cu o substanță chimică. Cea mai cunoscută pigmentație de acest fel o găsim în argirism. În aceste cazuri, ca urmare a unei administrări prelungite de nitrat de argint, se depun părticele de argint redus în piele, care ia o coloratie cenușie; celelalte semne clinice și umorale ale bolii Addison lipsesc.

Există și cazuri de melanoză adevărată prin hipersensibilitate la unele substanțe chimice, ca: arsenul, mercurul etc. În aceste cazuri se va face diagnosticul diferențial prin anamneză și examen clinic.

Caşexiile diverse, cînd se însoțesc de melanodermie, pot fi confundate cu boala Addison, mai ales că oricare ar fi etiologia sau patogenia acestora, suprarenala și restul sistemului endocrin sînt interesate în aceste cazuri. Astfel este posibilă o eroare de diagnostic în caşexia neoplazică, pelagroasă, paludică etc. În aceste cazuri anamneza, contextul clinic și unele probe funcționale ne pot ajuta la stabilirea diagnosticului.

Pot fi luate în discuţie pigmentaţia hipertiroidienilor şi a unor bolnavi cu neurofibromatoză.

Astenia addisonienilor este atît de caracteristic legată de celelalte simptome, încît nu poate fi confundată cu astenia simptomatică a diverselor boli şi sindrome. În forma miastenică se poate lua în discuţie diagnosticul cu *miastenia gravis*, dar în această boală astenia este mai accentuată la musculatura gîtului, iar muşchii au modificări caracteristice în felul cum se comportă faţă de excitaţiile electrice; în plus, tratamentul hormonal este ineficace.

Diagnosticul precoce al insuficienţei suprarenale cronice este una din problemele cele mai importante pentru clinician. Prin diagnostic precoce cresc şansele de supravieţuire sau vindecare.

Prognosticul bolii Addison depinde de caracterul leziunilor din suprarenală, de intensitatea şi de rapiditatea evoluţiei.

Prognosticul este mai bun în forma atrofică, rezervat în suprarenalita tuberculoasă şi întunecat în tumorile maligne ale suprarenalei.

Insuficienţa suprarenală cronică datorită unei suprarenalite tuberculoase poate expune — chiar dacă s-a făcut un tratament adecvat — la difuzarea infecţiei tuberculoase şi în alte organe (rinichi, intestin etc.).

Apariţia frecventă a crizelor de insuficienţă corticosuprarenală, compensarea insuficientă şi condiţiile defavorabile de viaţă, sînt de asemenea factori care întunecă prognosticul.

În general, prognosticul bolii Addison este defavorabil în următoarele cazuri: coexistenţa unei tuberculoze active în alte organe, leziuni distructive importante care generează insuficienţa corticosuprarenală (suprarenalita tuberculoasă şi carcinomul suprarenal). Prognosticul este mai bun în cazurile de atrofie, şi cele cu absenţa asteniei, a slăbirii rapide şi a tulburărilor gastro-intestinale.

Prognosticul este influenţat de frecvenţa crizelor acute şi de posibilitatea de a le reduce şi preveni. Această posibilitate a crescut în ultimul deceniu prin folosirea noilor mijloace terapeutice.

Etiologie şi morfopatologie. Boala Addison este mai frecventă între 20 şi 50 de ani şi excepţională sub 10 ani. Este mai frecventă la bărbaţi.

Tuberculoza fibro-cazeoasă bilaterală a suprarenalelor este cauza cea mai frecventă; vin în ordinea frecvenţei atrofia şi neoplaziile glandei. Proporţia suprarenalitelor tuberculoase este variabilă, după diferitele statistici. Astfel, după unele ar fi de 60—75% (Soffer); după altele în jurul a 95% (De Genne); după observaţiile noastre, proporţia este de aproximativ 90%. Probabil că aceste variaţii sînt în legătură cu precizia diagnosticului anatomoclinic. Alte cauze ale bolii mai sînt: luesul şi celelalte infecţii, intoxicaţiile sau, mai rar, traumatismele.

În unele cazuri se pot asocia mai mulţi factori etiologici, îndeosebi tuberculoza şi sifilisul.

După unele statistici se pare că în ultimele 2 decenii a scăzut numărul suprarenalitelor tuberculoase în avantajul celor atrofice sau de alte cauze.

Suprarenalita tuberculoasă este bilaterală, difuză şi distructivă. Ţesutul endocrin este înlocuit printr-o masă fibro-cazeoasă. În blocul fibro-cazeos domină ţesutul scleros, în care sînt răspîndite zone cazeoase şi insule de celule corticale. Studiul microscopic pune în evidenţă foliculii tuberculoşi, tipici, cu celule gigante, bacili Koch şi celule corticale cu alteraţii citologice variate.

Procesul tuberculos poate lua şi alte forme, cum sînt acelea de abces rece suprarenal sau de suprarenalită fibro-calcară.

În sifilis, leziunea este constituită de un proces fibro-nodular,

Scanned with OKEN Scanner

În ultimul deceniu a fost descrisă de Wilder atrofia corticosuprarenală prin insuficienţă anterohipofizară. După acest autor, acest mecanism s-ar găsi în 20% din cazurile de boală Addison.

După unele date din literatură, în 12% din cazuri nu se găsesc leziuni în suprarenală, ci în nervul splanhnic şi în plexul solar. Această constatare constituie o dovadă a rolului trofic al acestor formaţiuni nervoase, lucru susţinut şi în trecut de unii autori, ca Ceboksarov.

În afara leziunilor suprarenale se găsesc în boala Addison alteraţii şi în celelalte organe şi ţesuturi. Pe primul plan sînt leziunile sistemului nervos central, ale celorlalte glande endocrine şi ale pielii. Plexul solar este prins în procesul tuberculos de perisuprarenalită şi poate prezenta leziuni de intensitate variabilă, de la caz la caz. Scoarţa cerebrală este edematiată, cu cromatoliza celulelor piramidale. Gonadele şi uneori hipofiza sînt atrofice, în timp ce tiroida şi timusul sînt hipertrofice. În hipofiză, celulele bazofile scad sau se hialinizează.

În piele se găseşte o încărcare cu pigment melanic, în stratul generator al epidermului, mai puţin în stratul Malpighi; în derm se găsesc histiocite încărcate cu pigment.

În musculatura somatică şi în miocard apar leziuni atrofice, în mucoasa gastrică, ulceraţii, iar în tubii renali, leziuni degenerative.

Pleuritele uscate, exsudative sau adezive, sînt frecvente la addisonieni.

Patogenia bolii Addison este astăzi aproape complet elucidată.

În trecut au fost propuse mai multe teorii patogenice, din care unele au astăzi numai un interes istoric. În această categorie citäm teoria simpatică, susţinută în secolul trecut de Jaccoud, bazată pe leziunile plexului solar şi în special pe faptul că suprarenalectomia nu este urmată de melanodermie, şi teoria medulară, susţinută de Wiesel, care a afirmat că hipoglicemia, hipotensiunea, adinamia şi tulburările psihice sînt datorite leziunilor medulosuprarenalei.

Aceste teorii şi-au pierdut interesul din momentul în care s-au putut reproduce experimental simptomele bolii Addison, cu excepţia melanodermiei, prin extirparea izolată a corticalei suprarenale şi prin compensarea simptomelor de insuficienţă suprarenală cu ajutorul cortinei sau al hormonilor corticali.

Este interesant de ştiut că Addison a susţinut de la început originea suprarenală a bolii. La bază stă sindromul de insuficienţă suprarenală cronică, datorit procesului distructiv care se dezvoltă în suprarenale. Ca urmare se instalează lent o insuficienţă totală corticomedulară, în care domină sindromul cortical. Apar simptomele de insuficienţă datorite dereglării funcţiilor asigurate de hormonii mineraloreglatori, glucoreglatori şi sexuali.

Pe primul plan apar tulburările metabolismului hidro-mineral şi ale celui glucidic. Caracterul simptomelor şi apariţia lor la animalele suprarenoprive nu mai lasă nici o îndoială asupra acestui fapt.

Mai puţin clarificat este mecanismul de apariţie a melanodermiei. Nu este cazul să discutăm teoriile care au încercat să o explice. În prezent există tendinţa de a considera pigmentaţia ca fiind datorită hormonului corticotrop. Pentru această interpretare pledează absenţa pigmentaţiei în formele hipofizare, reducerea pigmentaţiei după tratamentul cu cortizon, care inhibează secreţia de corticotrop şi apariţia unei pigmentaţii în alte sindrome, unde există un exces de secreţie de corticotrop. Nu se ştie dacă pigmentaţia este în fond datorită hormonului corticotrop sau intermedinei.

Tratament. *Profilaxia* insuficienţei suprarenale cronice rezultă din combaterea cauzelor care o provoacă. Reducerea morbidităţii tuberculoase este fără îndoială factorul principal profilactic, urmat de eliminarea tuturor agenţilor toxici şi infecţioşi care vatămă ireversibil corticosuprarenala.

Tratamentul complex al tuturor formelor de tuberculoză, în special al formelor limfatice şi pleurale, este în acelaşi timp o profilaxie a suprarenalitei tuberculoase cronice.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul corect de întreţinere al unui addisonian este de asemenea cea mai bună profilaxie a crizelor acute de insuficienţă suprarenală, care ucid pe aceşti bolnavi.

Tratamentul curativ. În ultimii 25 de ani s-a produs o schimbare adîncă în terapeutica bolii Addison, care a modificat în bine prognosticul acestor bolnavi. De unde în perioada 1930—1940 un addisonian era socotit pierdut în cei 2 ani care urmau primelor simptome de insuficienţă suprarenală şi condamnat la o invaliditate progresivă, astăzi un asemenea bolnav poate fi vindecat în unele cazuri, readaptat în majoritatea cazurilor şi capabil să ducă o viaţă normală în anumite limite.

Această profundă schimbare o datorăm în special descoperirii hormonilor corticosuprarenali.

Tratamentul insuficienţei suprarenale cronice urmăreşte să vindece suprarenalita, să compenseze endocrinia deficitară şi să combată patologia corelativă endocrină, viscerală şi neuro-psihică.

Mijloacele de care ne servim în acest scop sînt: streptomicina, hidrazidele, dezoxicorticosteronul, cortizonul, hidrocortizonul, fluorohidrocortizonul şi alţi corticoizi sintetici; clorura de sodiu, regimul alimentar şi ansamblul condiţiilor mediului de viaţă al bolnavului.

Aplicarea acestor mijloace se face în cadrul unei metodologii, care este bine cunoscută şi care decide în ultimă instanţă eficacitatea mijloacelor folosite. Numai o posologie corectă adaptată fiecărui bolnav şi ţinînd seamă de momentul clinic poate da rezultatele bune aşteptate.

Bolnavii cu boala Addison solicită ajutorul medicului în 2 condiţii clinice diferite, care impun la rîndul lor o comportare diferită: în insuficienţă corticosuprarenală cronică şi în insuficienţă suprarenală acută.

Tratamentul insuficienţei suprarenale cronice se aplică addisonienilor la care gradul de insuficienţă n-a ajuns la limita extremă, care să conducă la criza acută. Ei sînt ameninţaţi în orice clipă de insuficienţa suprarenală acută.

Tratamentul acestor bolnavi necesită mijloace diferite, dependente de gradul insuficienţei corticosuprarenale, de existenţa unei infecţii bacilare în alte organe şi de condiţiile lor de viaţă.

Trebuie să avem în vedere la fiecare addisonian posibilitatea unui tratament etiologic şi necesitatea unui tratament substitutiv.

Considerăm că tratamentul etiologic va rezolva în viitor integral problemele terapeutice ale insuficienţei suprarenale cronice. Dacă s-a diagnosticat o suprarenalită tuberculoasă trebuie neapărat aplicat, după compensarea insuficienţei hormonale, tratamentul cu streptomicină şi hidrazidă.

Rezultatele obţinute, după propria noastră experienţă, sînt cu atît mai bune, cu cît tratamentul este aplicat mai de timpuriu şi în cantităţi suficiente. Recomandăm să se administreze cîte 2 g streptomicină la 2—3 zile, în serii de 20—30 g, repetate la 2—3 luni interval, pînă la doza totală de 60—80 g.

În perioadele de pauză se dă hidrazidă, cîte 5 mg/kilocorp/zi pînă la doza totală de 12—15 g.

Cu acest tratament s-au obţinut dispariţia crizelor acute şi o ameliorare atît de intensă, încît într-un număr de cazuri n-a mai fost necesară terapia de substituţie, iar în altele a fost redusă la minimum.

Ameliorarea a fost evidenţiată prin creşterea greutăţii corporale, a tensiunii teriale, a eliminării de 17-cetosteroizi, a diminuării pigmentaţiei etc.

În terapia insuficienţei suprarenale cronice ne servim şi de o serie de substanţe hormonale sau nehormonale capabile să compenseze endocrinia deficitară a corticosuprarenalei şi consecinţele ei periferice. Din această categorie fac parte: clorura de sodiu, vitamina C,

Scanned with OKEN Scanner

dezoxicorticosteronul, cortizonul, hidrocortizonul, fluorohidrocortizonul şi alţi corticoizi sintetici, iar în lipsa acestora, extractul total corticosuprarenal.

În perioada care a precedat descoperirea corticosteroizilor, s-au folosit şi alte substanţe, părăsite astăzi, ca: adrenalina, cistina, unele extracte alcoolice sau glicerinate etc.

Ansamblul mijloacelor terapeutice de mai sus se încadrează în metoda substitutivă, cu toate avantajele şi dezavantajele ei.

Cazurile uşoare de boală Addison pot fi echilibrate prin administrarea numai a 10 g de clorură de sodiu pe zi, din care 5—6 g în alimentaţie, iar restul administrată în caşete.

Adăugarea vitaminei C în doză zilnică de 200 mg, pe cale bucală, dă un coeficient de siguranţă tratamentului cu clorură de sodiu.

Bolnavii trataţi în acest fel trebuie să accepte un regim alimentar sărac în potasiu, ceea ce constituie în unele cazuri o problemă grea de rezolvat, întrucît carnea, legumele şi fructele conţin în mare cantitate acest element. Se poate recurge la reducerea lor la minimum printr-o pregătire culinară specială, care constă în fierberea în două ape clorurate.

Este necesar ca bolnavii echilibraţi în acest fel să adopte un regim de viaţă cu minimum de efort şi fără expunere la agresiuni.

Tratamentul cu hormoni se află în prezent oarecum în transformare. Sînt comunicate în literatură scheme de tratament diferite, de către diverşi autori.

Vechea cortină — extract total de corticală suprarenală — a fost aproape unanim părăsită. Slabul conţinut hormonal şi incertitudinile în dozaj au făcut să-şi piardă popularitatea, în avantajul corticosteroizilor.

După o primă etapă, în care aceştia au fost folosiţi mai ales izolat, s-a ajuns la o schemă unanim admisă, caracterizată prin administrarea asociată a mineralcorticoizilor şi a glucocorticoizilor.

În regulă generală trebuie să ţinem seama de următorii factori: *a)* fiecare bolnav are nevoie de o anumită doză de corticosteroizi în directă legătură cu intensitatea deficienţei lui corticosuprarenale; *b)* farmacodinamia mineralo- şi glucocorticoizilor ne obligă să respectăm o posologie riguroasă, pentru a obţine compensarea insuficienţei şi în acelaşi timp evitarea supradozajului; *c)* bolnavul are nevoie de o cantitate mai mare de hormoni pînă la compensarea insuficienţei şi de o doză mai redusă, de întreţinere, după aceea.

Pentru echilibrarea balanţei electrolitice trebuie să administrăm zilnic în medie 1—5 mg dezoxicorticosteron sau 0,2—0,3 mg aldosteron, sau 0,5 mg fluorohidrocortizon, iar pentru corectarea dezechilibrului metabolismului glucidic, 10—25 mg cortizon sau hidrocortizon-acetat sau 15 mg hidrocortizon.

Aceste doze pot fi mai mici sau mai mari, după caz şi după natura asociaţiei hormonilor corticosteroizi.

Dezoxicorticosteronul (DOCA) poate fi administrat în injecţii intramusculare în excipient uleios, în soluţii apoase pentru injecţii intravenoase (recomandate numai în criza acută), în suspensie de cristale, cu efect prelungit, de trimetilacetat de dezoxicorticosteron, în tablete sau soluţie şi în implante de dezoxicorticosteron în cristale.

Posologia este diferită, după aceste căi de administrare, ţinînd seama de viteza de absorbţie. Este necesară o determinare riguroasă a dozelor necesare în fiecare caz, pentru a evita apariţia fenomenelor de supradozaj.

Înaintea oricărei alte căi de administrare se determină doza de DOCA necesară unui bolnav prin administrarea intramusculară de injecţii zilnice a 1—5 mg. Pentru administrarea perlinguală, doza va fi calculată înmulţind de 3—5 ori doza intramusculară.

După un tratament de 2—3 luni cu dezoxicorticosteron-acetat intramuscular, se stabileşte doza necesară de întreţinere şi se poate calcula cantitatea de implant, socotind că dintr-un implant de 100—125 mg se absorb pe zi 0,3 mg şi ţinînd seamă că hormonul absorbit dintr-un

Scanned with OKEN Scanner

implant trebuie să reprezinte 60% din doza intramusculară. Un implant cu DOCA poate fi activ 10—12 luni. Dezoxicorticosteronul în cristale se administrează la 4—6 săptămîni, în doză de 30—40 mg.

Supradozajul de dezoxicorticosteron se manifestă prin: edeme localizate sau generalizate, hipertensiune, dilatația inimii, cefalee frontală, artralgii și pareză a extremităților, prin deperdiție de potasiu cu tulburări respiratoare și modificări caracteristice ale electrocardiogramei: micșorarea undei *T* și creșterea intervalului *QT*.

Fenomenele legate de supradozajul cu dezoxicorticosteron se combat prin suspendarea administrării, prin regim hipoclorurat, administrarea de citrat de potasiu, în soluție cu concentrația de 20%, de 4—8 ori pe zi, 1—2 linguriță, și injectarea de diuretice mercuriale.

Dezoxicorticosteronul poate fi înlocuit cu aldosteron, administrat de 2—3 ori pe zi, cîte 0,1 mg, pe cale bucală sau parenteral. În combinație cu glucocorticoizii, aldosteronul dă rezultate superioare dezoxicorticosteronului.

Situația este asemănătoare pentru combinația de fluorocortizon, care în doză de 0,25—0,50 mg pe zi înlocuiește cu succes dezoxicorticosteronul.

Folosirea dezoxicorticosteronului permite bolnavului să aibă un regim normal. Numai dacă folosim cantități mai mici decît cele necesare, este recomandabil să adăugăm 1—2 g sare pe zi, în plus față de conținutul obișnuit al alimentației zilnice (de 5—8 g clorură de sodiu).

Dozele de glucocorticoizi folosite în tratamentul bolii Addison nu expun la fenomene de supradozaj; totuși este bine să reamintim că supradozajul lor dă: gastrită, insomnii, agitație neuro-psihică, creștere în greutate, fenomene de hipopotasemie.

Bolnavul echilibrat hormonal poate duce o viață normală. Este totuși preferabil să recomandăm părăsirea profesiunilor surmenante, care obligă la o suprasolicitare permanentă, expunere la frig și surmenaj.

Regimul alimentar trebuie să fie echilibrat în clorură de sodiu și potasiu, bogat în hidrați de carbon, mai redus în carne și în alimente cu potențe de toxicitate, ca ciupercile, conservele etc.

Bolnavii echilibrați trebuie să crească doza de hormoni care asigură întreținerea obișnuită și să ceară ajutorul medicului dacă sînt supuși unei intervenții chirurgicale chiar minime, cum ar fi o extracție dentară, dacă au fost accidentați sau dacă fac o boală infecțioasă, iar în cazul femeilor, dacă rămîn însărcinate.

În toate aceste împrejurări, bolnavul trebuie să primească de urgență în jurul a 100 mg cortizon pe zi și 1 g vitamină C, pentru a preveni criza acută. De aceea este recomandabil ca orice addisonian să aibă în rezervă la domiciliu o cantitate de cortizon și dezoxicorticosteron.

Tratamentul hormonal de întreținere a bolii Addison necesită un control atent, făcut cu ajutorul observației clinice și printr-un număr de teste de laborator. Compensarea insuficienței suprarenale este determinată după următoarele criterii: recuperarea greutății pierdute, dispariția astheniei și fatigabilității, revenirea la normal a azotului ureic, a natremiei și a valorilor date de hematocrit.

Pot fi folosiți și alți hormoni în terapia de întreținere, ca: testosteronul, în doză de 10—15 mg pe zi, care intervine în metabolismul protidic și este protector al rinichilor față de dezoxicorticosteron; progesteronul ca sinergic corticoid; hormonul corticotrop pentru stimularea corticalei atrofice. Socotim indicat acest ultim hormon și în suprarenalita tuberculoasă, după efectuarea tratamentului cu streptomicină și hidrazidă.

Nu trebuie neglijat de asemenea tratamentul tulburărilor digestive sau metabolice; vom combate ana- sau hipoclorhidria, insuficiența biliară și a fermenților pancreatici etc.

Se pot administra vitaminele B_1 și B_2 pentru corectarea tulburărilor metabolismului glucidic.

Scanned with OKEN Scanner

Încercările de a întreține un addisonian prin implante de corticosuprarenală n-au dat în general rezultatele așteptate.

Problema tratamentului insuficienței suprarenale acute se pune atunci cînd un addisonian face o criză de insuficiență suprarenală acută, datorită unei intoxicații, infecții, traumatism sau șoc emoțional. De îndată ce au apărut semnele, chiar minime, ale crizei, bolnavul va fi dirijat cît mai urgent spre spitalizare și asistență medicală specializată. Cu cît se intervine mai devreme, cu atît șansele de recuperare cresc. Perioada de 24—48 de ore care urmează crizei este cea mai grea și în același timp hotărîtoare pentru prognostic.

Trebuie să reținem semnele majore ale crizei: hipoglicemia, colapsul, deshidratarea, insuficiența renală și coma.

Bolnavul poate fi ținut într-o cameră caldă, cu aplicarea tuturor mijloacelor la îndemînă pentru a combate hipotermia (pat cald, termofor etc.). Se administrează intravenos în primele 24 de ore 2000—3000 ml soluție cloruro-sodică izotonică, împreună cu soluție glucozată 5%, cu o viteză de 40—50 de picături/min. Se poate folosi în parte și calea rectală sau subcutanată. Administrarea acestor seruri se continuă și în zilele următoare, pînă la revenirea din starea de colaps, adaptînd cantitățile și calea de administrare la situația clinică.

Imediat ce vărsăturile au încetat se dă o limonadă compusă din: apă 1 000 ml, clorură de sodiu 10 g, citrat de sodiu 5 g, glucoză 50 g.

Dacă avem la îndemînă, putem adăuga la perfuzia intravenoasă hidrocortizon, calculat astfel ca bolnavul să primească 200 mg în 12 ore. Se renunță la administrarea acestuia dacă tensiunea s-a ridicat la 100 mm Hg.

Hidrocortizonul sau cortizonul se pot administra și izolat, cîte 100 mg la 4 ore, pînă se obțin ieșirea din colaps și tensiunea de 100 mm Hg.

Extractul total cortical (cortina) se administrează în doză de 50 ml, de 2 ori pe zi. Se folosește un asemenea preparat numai dacă avem la îndemînă un extract sigur activ.

La bolnavii cu o intensă deshidratare se adaugă 5—10 mg dezoxicorticosteron, intramuscular, de 2—3 ori, în primele 24 de ore. Administrarea dezoxicorticosteronului ne obligă să controlăm cu atenție semnele de retenție hidro-minerală: de îndată ce apar raluri la baza plămînilor și edem al feței se reduce cantitatea de lichid perfuzat și de DOCA sau se suprimă pentru cîtva timp.

De îndată ce bolnavul a fost scos din criză se aplică schema tratamentului de întreținere.

Este necesar să aplicăm totdeauna măsuri profilactice contra crizei addisoniene. Nici un addisonian nu va fi supus unei intervenții chirurgicale dacă nu este compensat și nu i se face o serioasă pregătire preoperatoare. Următoarea schemă, asemănătoare cu cea aplicată în suprarenalectomie, a dat cele mai bune rezultate: în dimineața operației se administrează 100 mg hidrocortizon și soluție cloruro-sodică izotonică, împreună cu soluție glucozată 5%, 1 000 ml, intravenos; la începutul operației se administrează din nou 100 mg hidrocortizon, cu repetarea la fiecare 6—8 ore, pînă la ieșirea din anestezie ori din starea de preșoc.

La addisonienele cu sarcină, după o perioadă grea în primul trimestru, sarcina este bine suportată, datorită probabil supleanței hormonale. Se aplică tratamentul de întreținere obișnuit, cu creșterea dozei de cortizon sau dezoxicorticosteron dacă vărsăturile și anorexia sînt serioase. Se revine la doza obișnuită în ultimele 6 luni.

La naștere, parturienta este tratată după schema dată în pregătirea preoperatoare. Este recomandabil să administrăm nou-născutului, în primele 48 de ore, cîte 5 mg de cortizon, intramuscular.

În infecțiile acute la addisonieni se va crește doza de cortizon, sare și vitamină C. Dacă apar semne de insuficiență suprarenală acută, aceasta se tratează după schema indicată mai sus. Antibioticele sînt foarte bine suportate de addisonieni, deci pot fi folosite fără contraindicații.

Scanned with OKEN Scanner

Addisonianul cu tuberculoză pulmonară va primi streptomicină şi hidrazidă, cu reducerea la minimum a dozei de cortizon; este recomandabil să nu depăşim 10—15 mg pe zi, fiind admisă creşterea dezoxicorticosteronului la 3—5 mg pe zi.

În cazurile foarte rare de coexistenţă a bolii Addison cu diabetul zaharat se va administra insulină, cortizon şi DOCA, în cantităţi adaptate fiecărui bolnav şi condiţiilor variate ale existenţei sale.

Se recomandă folosirea a 5—10 mg cortizon, de 3 ori pe zi, 2—3 mg DOCA, intramuscular, şi 20—40 u. insulină, cu resorbţie lentă, la micul dejun. După creşterea sau scăderea titrului tolerabil de 2% glucoză în urină, se adaptează dozele de insulină şi cortizon.

Tratamentul bolii Addison, aplicat în condiţii corecte, a schimbat evoluţia şi prognosticul acestei boli, transformînd-o dintr-o boală incurabilă, cu sfîrşit letal rapid, într-o boală curabilă, dacă tratamentul etiologic este eficace, sau cel puţin compatibilă cu o existenţă aproape normală.

MEDULOSUPRARENALA

NOŢIUNI DE FIZIOLOGIE, DE FIZIOPATOLOGIE ŞI DE SEMEIOLOGIE

Spre sfîrşitul secolului trecut a fost demonstrată, pentru prima oară, capacitatea hipertensivă a extractelor de medulară. Hormonul medularei a fost izolat şi descifrat ca structură cîţiva ani mai tîrziu, de către Fürth şi Abel, ultimul autor dîndu-i numele de epinefrină.

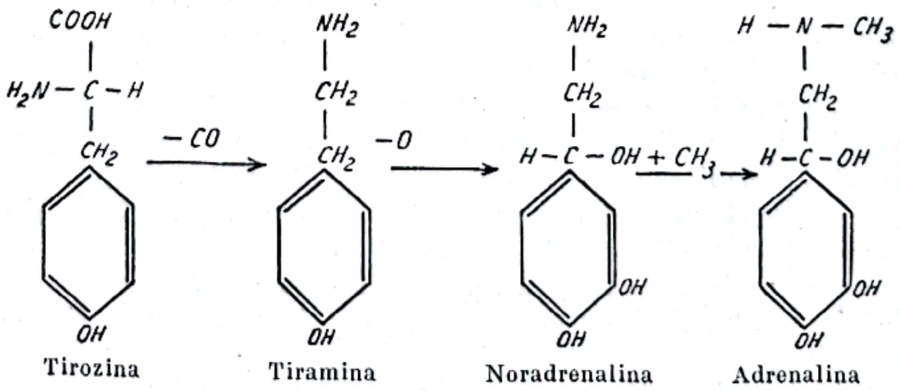
Mult timp s-a crezut că adrenalina este singurul hormon medular, pînă cînd în 1946, von Euler a izolat norepinefrina, secretată de terminaţiile nervoase ale nervilor simpatici şi de ţesutul medular. S-a susţinut chiar că cei 2 hormoni sînt secretaţi de celule medulare diferite.

Amîndoi hormonii sînt catecolamine diferenţiate prin prezenţa unui metil în structura adrenalinei.

Biosinteza hormonilor medulari. Adrenalina şi noradrenalina sînt secretate de celulele medulare cromafine. Cel de-al doilea hormon este secretat şi la nivelul terminaţiilor nervoase adrenergice.

Originea epinefrinelor este insuficient clarificată. *In vitro* s-a reuşit conversiunea tirozinei şi fenilalaninei în adrenalină, iar perfuzia suprarenalei cu tirozină a făcut să apară în perfuzat o substanţă asemănătoare cu adrenalina.

După datele cele mai recente, biosinteza adrenalinei parcurge următoarele etape: prin decarboxilarea tirozinei se formează tiramina, din tiramină noradrenalina, iar din aceasta, prin metilare, adrenalină. Este de reţinut că tirozina se poate forma, la rîndul ei, din fenilalanină.



Tirozina — Tiramina — Noradrenalina — Adrenalina

Noradrenalina este produsă şi la nivelul terminaţiilor nervoase simpatice, prin stimularea nervilor adrenergici. În adrenalina extrasă din medulară există noradrenalină în proporţii foarte variabile, după specie.

Cei 2 hormoni sînt rapid inactivaţi de oxidaze specifice. Adrenalina se oxidează mult mai repede.

Cu fluorometrul s-au pus în evidenţă cele 2 adrenaline, în plasmă şi hematii. Concentraţia adrenalinei este de 1—1,5 mg‰ şi a noradrenalinei 5,2 mg‰ în sîngele integral.

În urină se regăsesc de asemenea cei 2 hormoni medulari. Raportul noradrenalină/adrenalină în urină este de 6 : 1.

În reglarea secreţiei de adrenalină şi noradrenalină intervine numai sistemul nervos. Nu este cunoscut nici un glandotrop stimulant al medulosecreţiei. Hipotalamusul posterior trimite impulsul secretor, prin măduva cervico-toracică şi splanhnic, pînă la celulele cromafine, care au pe acest lanţ nervos poziţia unui ganglion simpatic periferic.

În timp ce secreţia de noradrenalină are un caracter continuu, adrenalina este secretată ca un hormon al *stress*-ului. Este bine cunoscut faptul că adrenalina este descărcată de medulară în emoţii, spaimă, dureri, expunere la frig, asfixie, hipoglicemie etc.

Această particularitate ne explică de ce distrugerea medularei printr-un proces patologic sau extirparea ei este compatibilă cu viaţa şi nu este evidenţiată prin alte semne decît prin lipsa răspunsului adrenalinic la *stress*.

Faptul că adrenalina este un hormon al *stress*-ului este demonstrat şi de capacitatea adrenalinei de a descărca hormonii corticotrop şi tireotrop, proprietate care lipseşte noradrenalinei.

Farmacologia adrenalinei şi noradrenalinei. Farmacologia celor 2 hormoni medulari este comună pentru unele acţiuni şi diferită pentru altele.

Adrenalina creşte excitabilitatea sistemului nervos central. Administrarea ei provoacă o stare de anxietate. Noradrenalina nu are nici o influenţă asupra sistemului nervos central.

Aparatul circulator este intens influenţat de cei 2 hormoni. Ambii sînt hipertensivi, dar prin mecanisme diferite. Adrenalina influenţează circulaţia prin creşterea excitabilităţii, conductibilităţii şi contractilităţii miocardului.

Ritmul şi volumul cardiac cresc; ca urmare, creşte presiunea sistolică şi foarte puţin cea diastolică. Arterele şi capilarele mucoaselor, ale pielii, viscerelor, ale creierului se contractă sub influenţa adrenalinei, iar cele ale mucoasei intestinale, ale musculaturii şi coronarele se dilată.

Noradrenalina produce o vasoconstricţie periferică accentuată, cu creşterea rezistenţei periferice şi, ca urmare, hipertensiune, fiind crescută atît presiunea sistolică, cît şi cea diastolică. Volumul cardiac, ritmul, irigaţia hepatică şi musculara nu sînt modificate de noradrenalină, care creşte presiunea în circulaţia pulmonară şi reduce irigaţia prin rinichi şi creier.

În privinţa acţiunii asupra aparatului respirator, putem spune că adrenalina — după o perioadă de apnee iniţială — măreşte frecvenţa şi amplitudinea respiraţiilor; ea inhibă musculatura bronhiilor, producînd bronhodilataţie, şi creşte presiunea în circulaţia pulmonară. De aici reiese că este indicată în astmul bronşic şi total contraindicată în edemul pulmonar acut.

Adrenalina are un intens efect miokinetic; ea inhibă peristaltismul gastro-intestinal, contracţia veziculei biliare, a vezicii urinare, a uterului negravid. În schimb, produce contracţia ureterelor, a canalelor hepatice, a pilo-erectorilor, a splinei, a uterului gravid, dilată pupilele.

Noradrenalina inhibă de asemenea peristaltismul, inhibă secreţia intestinală şi sudoraţia, contractă sfincterele.

Adrenalina creşte consumul de oxigen şi produce hiperglicemie (prin glicogenoliză hepatică).

Noradrenalina modifică foarte puţin consumul de oxigen şi hiperglicemia, în comparaţie cu adrenalina.

Adrenalina produce poliglobulie, leucocitoză şi creşterea reticulocitelor circulante. Prin acţiunea ei asupra circulaţiei şi a glicogenului muscular, reduce oboseala. Dacă se excită concomitent nervul motor şi simpaticul, se întîrzie apariţia oboselii musculare (efectul Orbeli).

Adrenalina produce o eozinopenie prin descărcare de corticotrop. Noradrenalina are un efect similar extrem de redus. Adrenalina descarcă corticotrop, dar reduce volumul circulator în corticosuprarenală. Testul cu adrenalină nu este recomandabil.

Rolul fiziologic al adrenalinei nu se termină o dată cu dispariţia ei din circulaţie. Dacă adrenalina poate fi considerată ca un hormon vascular, produşii ei de transformare nu mai pot fi clasaţi astfel, ci ca substanţe care intervin în metabolism. Astfel, dehidroadrenalina este o formă oxidată reversibilă, care se poate transforma în adrenalină sub acţiunea reductorilor.

Adrenocromul, un alt derivat adrenalinic, participă ca sistem biocatalitic în special la oxidarea produşilor intermediari ai metabolismului glucidic, influenţînd în acelaşi timp colinesteraza şi adenozintrifosfataza.

Scanned with OKEN Scanner

Este de reţinut, de asemenea, că adrenocromul şi adrenalina au variaţii cantitative în sînge în legătură cu starea de excitaţie a sistemului nervos central şi cu acţiunea unor substanţe care o amplifică, cum ar fi cafeina.

După teoria lui Block, perturbarea metabolismului adrenalinei ar duce la creşterea cantităţii de pigment melanic din piele. Melanina s-ar forma în piele, sub acţiunea unei oxidaze specifice, din dioxifenilalanină care, la rîndul ei, este o substanţă precursoare în biosinteza adrenalinei. Netransformarea acesteia în adrenalină creşte disponibilitatea pentru sinteza melaninei.

În acest sens, s-a căutat explicaţia pigmentării în boala Addison, în insuficienţa biosintezei adrenalinei şi creşterea sintezei melaninei. Interpretarea este astăzi infirmată, arătîndu-se importanţa intervenţiei hormonului corticotrop şi a intermedinei, care stimulează melanogeneza, şi a hidrocortizonului şi cortizonului, care inhibă secreţia intermedinei şi a corticotropului.

Adrenalina şi noradrenalina blochează acţiunea locală a hormonilor hipofizari citaţi asupra melanocitelor.

Mijloacele de laborator folosite în diagnosticul patologiei medulo-suprarenalei. S-au obţinut indicaţii valoroase în diagnosticul patologiei medulare, şi îndeosebi în cel al feocromocitomului, prin radiografierea regiunii reno-suprarenale după efectuarea unui pneumo-retroperitoneu, prin modificările biochimice care apar în criza hipertensivă: glicozurie, poliglobulie şi creşterea metabolismului, dar mai ales prin dozarea eliminărilor urinare, în timp de 24 de ore, a catecolilor, şi prin testele farmacologice.

Dozarea catecolilor urinari se face prin fluorometrie. În feocromocitoame eliminările cresc la peste 50 micrograme echivalent de adrenalină în 24 de ore.

Probele funcţionale urmăresc să provoace o criză hipertensivă sau să obţină scăderea hipertensiunii. Aceste probe se aplică în diagnosticul feocromocitomului.

Au fost propuse mai multe teste, dintre care unele sînt neconcludente, iar altele sînt periculoase pentru bolnav, cum este proba cu histamină.

Cea mai obişnuită testare se face cu 5 mg regitină, administrată intramuscular sau intravenos. Se urmăresc modificările tensionale la bolnavul care în prealabil a fost ţinut în repaus 1/2 oră şi n-a primit nici un sedativ timp de 24 de ore.

Proba este pozitivă pentru feocromocitom dacă se produce o scădere a tensiunii sistolice şi diastolice, cu mai mult de 35 mm Hg pentru cea dintîi, şi de 25 mm Hg pentru cea de-a doua.

FEOCROMOCITOMUL HIPERTENSIV
(hipernefrom medular, feocromocitom, paragangliom, sau epinefrom hipertensiv)

Sindromul de hiperfuncţie medulosuprarenală este realizat la bolnavii purtători de tumori adrenalinogene ale glandei suprarenale sau ale paraganglionilor cromafini. După locul în care apare procesul tumoral, se diferenţiază hipernefromul şi paragangliomul. În prima situaţie, tumoarea se dezvoltă în medulara unei suprarenale, în cea de-a doua, într-unul din paraganglionii cromatofini, situaţi în aria topografică reno-suprarenoaortică.

Sindromul este caracterizat prin crize de hipertensiune paroxistică, care apar pe un fond tensional sau cu hipertensiune permanentă. El are o frecvenţă redusă în ansamblul endocrinopatiilor.

Prima observaţie clinică de feocromocitom hipertensiv o datorăm lui Orth (1914), urmată ulterior de un număr de alte observaţii, prin care s-a completat tabloul simptomatic, diagnosticul, substratul anatomopatologic, făcîndu-se în acelaşi timp şi punerea la punct a terapeuticii chirurgicale, cu obţinerea primelor succese.

Feocromocitomul hipertensiv este o boală relativ rară. În literatură au fost comunicate pînă în prezent un număr de observaţii, care nu depăşesc cîteva sute (207 cazuri, în statistica lui Graham, 1951).

Simptomatologia feocromocitomului este dintre cele mai caracteristice. Tabloul clinic este dominat de crizele hipertensive paroxistice, care apar, fie la un individ cu tensiunea normală, fie la unul cu hipertensiune permanentă.

Scanned with OKEN Scanner

Dar pe lîngă criza hipertensivă paroxistică apar şi semnele de tumoare abdominală, dacă aceasta are un volum capabil să depăşească loja anatomică suprarenală, dînd simptome de vecinătate şi devenind accesibilă palpaţiei sau examenului radiologic.

La aceste 2 complexe simptomatice trebuie să adăugăm numeroasele simptome cardiovasculare, neurologice şi viscerale, datorite hipertensiunii arteriale permanente.

Criza de hipertensiune arterială paroxistică prezintă faza de început, de stare, de rezoluţie şi postcriză.

Criza de hipertensiune poate fi provocată de factorii cei mai diferiţi, de la o emoţie, pînă la efortul minim solicitat de un gest sau un efort profesional banal. S-au observat cazuri de crize paroxistice apărînd fără cauză externă aparentă. La aceşti bolnavi trebuie căutat punctul de plecare în zonele reflexogene, situate în diverse organe în care există un proces lezional sau o dereglare funcţională (după Baranov, un rol important îl au interoceptorii medulari şi suprasolicitarea sistemului nervos central).

Criza începe brusc, printr-o stare de rău, cu anxietate, senzaţie de răceală generalizată, amorţeli şi furnicături în extremităţi. Faţa este palidă, ochii devin strălucitori, cu pupilele dilatate, iar musculatura mimicii determină un facies anxios, asemănător cu al anginosului.

Cu mare rapiditate apar durerile generalizate: dureri retrosternale şi precordiale, epigastralgii, tenesme vezicale, cefalee occipitală, dureri lombare, crampe în musculatura gambelor etc. Apariţia durerilor generalizate marchează perioada de stare.

Durerile se pot însoţi de ameţeli, pareze trecătoare, afazie, acrocianoză, mai rar convulsii, lipotimii, zgomote în urechi, greţuri, vărsături etc.

Examenul bolnavului în plină criză hipertensivă ne arată o creştere bruscă şi intensă a tensiunii arteriale, pînă la dublul valorilor măsurate înaintea crizei. Tensiunea maximă şi minimă cresc în acelaşi timp, rareori se produce numai o hipertensiune sistolică. În literatură au fost comunicate creşteri tensionale impresionante, de la 110—140 la 300—320 mm Hg pentru tensiunea sistolică şi de la 80 la 150—200 mm Hg pentru tensiunea diastolică.

Examenul auscultatoriu al inimii ne dă semnele obişnuite ale hipertensiunii: accentuarea zgomotului al doilea la bază, clangor aortic, sufluri extracardiace.

Semnificativ este faptul că în accesul hipertensiv nu se decelează modificări electrocardiografice şi radiologice, cu excepţia bolnavilor care au trecut în faza de hipertensiune permanentă.

Pe lîngă semnele mai sus-citate trebuie să adăugăm tahicardia, care însă nu este obligatorie. Au fost observaţi bolnavi fără modificări de puls sau care prezentau chiar bradicardie.

De un interes deosebit semeiologic şi mai ales patogenic sînt hipertermia crizei hipertensive şi modificările sanguine. În criză se observă o creştere bruscă şi trecătoare a temperaturii, depăşind 38—39°. Examenul sîngelui periferic pune în evidenţă o creştere a limfocitelor şi a hematiilor, o scădere a eozinofilelor şi a granulocitelor. Poliglobulie se observă şi după injecţia de adrenalină sau în eforturile fizice şi este datorită unei splenocontracţii, cu creştere consecutivă a concentraţiei sîngelui.

Criza poate dura, cu simptomele descrise, cîteva minute sau cîteva ore. Ea se termină brusc, fără a putea fi influenţată prea mult prin medicaţia de urgenţă obişnuită în asemenea împrejurări. Faza terminală a crizei este marcată prin apariţia unei vasodilataţii generalizate, care înlocuieşte vasoconstricţia perioadei de început şi de stare. Tegumentele devin roz, pielea se încălzeşte, senzaţia de frig dispare, apare o sudaţie profuză şi o senzaţie de bine, cu nuanţe euforice. În zilele care urmează unei crize hipertensive, bolnavul se simte în aparenţă sănătos.

În postcriză pot persista totuşi o uşoară stare de curbatură, de oboseală, de agitaţie, şi o poliurie moderată.

Deosebit de însemnate pentru diagnostic şi prognostic sînt fenomenele umorale, care apar în această perioadă. În cele 24 de ore care urmează unei crize hipertensive s-au observat: o hiperglicemie, însoţită de glicozurie uşoară şi trecătoare, dacă a fost depăşit pragul renal (1,50 g‰), o creştere a ureei sanguine pînă cînd cifrele depăşesc de 2—3 ori pe cea normală, o hiperpotasemie, o albuminurie care poate ajunge la 1 g/litru, precum şi apariţia de cilindri hematici şi granuloşi.

Într-un caz de hipertensiune paroxistică, evoluînd la un bolnav cu hipertensiune permanentă, am constatat totdeauna după accesul de hipertensiune prezenţa hematiilor în urină.

În tabloul unui acces hipertensiv pot domina simptomele dureroase sau cele hipertensive, sau întreaga simptomatologie poate fi foarte atenuată. Din această cauză s-a vorbit de diferite forme clinice ale crizei hipertensive.

Evoluţia unei crize hipertensive poate fi extrem de variabilă, de la înfăţişarea descrisă anterior, pînă la accese subintrante sau prelungite, care creează o stare de rău hipertensiv.

De obicei, o dată trecută criza, bolnavul reintră într-o stare de sănătate aparentă, care durează pînă se iveşte un nou acces sau pînă la instalarea hipertensiunii permanente.

După o perioadă de timp variabilă, determinată de evoluţia lentă sau rapidă a tumorii şi de capacitatea adrenalinogenă, de reactivitatea şi de trecutul patologic al bolnavului, apare hipertensiunea permanentă.

În noile condiţii de hipertensiune permanentă, criza tensională paroxistică are un număr de caractere noi. Astfel, salturile tensionale nu mai sînt atît de mari ca la un normotensiv şi apare tendinţa de localizare a sindromului algic; denivelarea tensională nefiind atît de accentuată, criza are o înfăţişare mai puţin dramatică.

Gravele tulburări funcţionale ale aparatului cardio-vascular sînt caracteristice pentru această perioadă. Apar simptomele de insuficienţă renală şi cardio-vasculară: azotemie, albuminurie, oligurie, hipertrofie ventriculară stîngă, tahicardie permanentă, insuficienţă circulatoare periferică etc.

Tot în această perioadă apar tulburările neurologice, endocrine de corelaţie şi metabolice, care conduc în cele din urmă la caşexie şi la moartea bolnavului.

Semnele locale ale feocromocitomului sînt determinate de volumul, de aşezarea şi de evoluţia tumorii. Tumorile voluminoase sînt decelabile prin palpare în regiunea superioară şi mijlocie a rinichiului. Ele sînt dureroase şi mobile dacă se dezvoltă în loja renală, imobile dacă tumoarea s-a format într-un paraganglion (ţesut cromafin extramedular). În acest ultim caz, topografia tumorii poate fi foarte diferită, după aşezarea paraganglionului de origine.

Radiografia abdomenului, precedată de pneumoperitoneu sau de opacificarea căilor urinare, ne poate da cele mai sigure indicaţii referitoare la volumul şi mai ales la aşezarea tumorii (fig. 139).

Cu ajutorul pielografiei se poate observa coborîrea rinichiului cu sau fără deformarea calicelor şi a ureterului. Pneumoperitoneul poate pune în evidenţă conturul şi volumul tumorii sau hipertrofia suprarenalei, datorită hiperplaziei medulare.

Recent a fost propusă aortografia (metoda Renaldo dos Santos), cu ajutorul căreia putem evidenţia deviaţia aortei şi vascularizarea tumorii.

Formele clinice ale feocromocitomului pot fi diferenţiate în primul rînd după evoluţia bolii, ţinînd seama de existenţa unei tensiuni normale sau a unei hipertensiuni arteriale.

Forma de feocromocitom hipertensiv în faza întîi poate fi definită prin apariţia crizelor de hipertensiune la un bolnav, care pare sănătos în intervalul dintre accese.

Feocromocitomul hipertensiv în faza a doua cuprinde cazurile clinice la care s-a instalat o hipertensiune permanentă.

Scanned with OKEN Scanner

Acestea sînt de fapt formele clinice evolutive ale unei boli unice.

Se pot distinge şi forme clinice ale crizei hipertensive, după intensitatea unora dintre simptome. Se poate vorbi de o formă abdominală, caracterizată prin colici, vărsături, epigastralgii intense etc., o formă anginoasă, în care domină durerile retrosternale, cu iradieri în ceafă, în spate şi braţul sting.

Evoluţie. Feocromocitomul apare cu cea mai mare frecvenţă la maturitate, între 25 şi 45 de ani. Au fost descrise totuşi şi cazuri la copii şi bătrîni.

Cunoaşterea din ce în ce mai exactă a tabloului clinic, noile posibilităţi de diagnostic radiologic şi de laborator, au permis diagnosticarea cazurilor de hipertensiune paroxistică de origine feocromocitară, care în trecut erau confundate cu alte categorii clinice.

Evoluţia unui feocromocitom hipertensiv este progresivă. Dacă nu se extirpă tumoarea, bolnavul trece din faza de hipertensiune paroxistică cu normotensiune, în faza de hipertensiune permanentă, în care tabloul clinic este dominat de visceralizarea sindromului hiperadrenalinic.

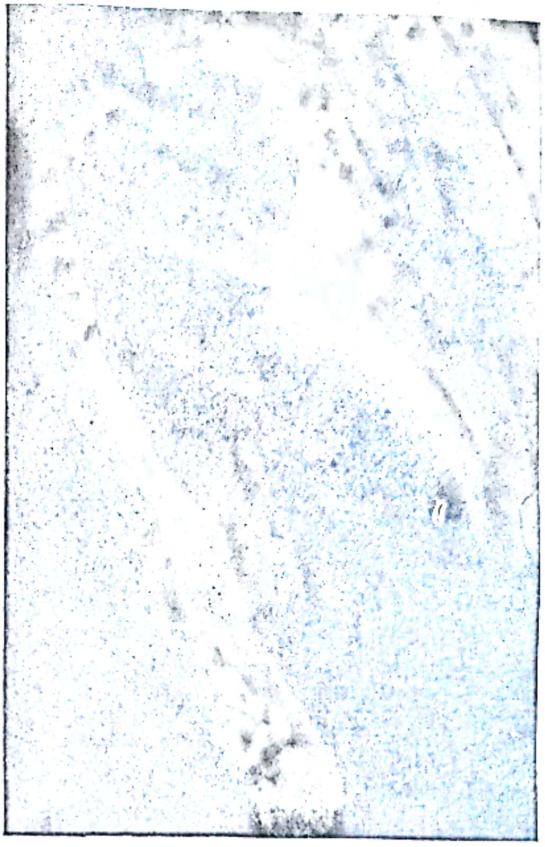


Fig. 139 — Feocromocitom sting, pus în evidenţă prin insuflaţie retropneumoperitoneală. (Col. Inst. Endocr.)

Evoluţia unui acces hipertensiv se poate desfăşura după descrierea dată sau se poate termina cu moartea bolnavului, prin insuficienţa ventriculară stîngă, prin hemoragie cerebrală sau colaps periferic.

Se poate de asemenea complica prin hemoragie retiniană, meningiană sau comă.

Diagnosticul unui feocromocitom hipertensiv nu prezintă dificultăţi cînd simptomatologia este caracteristică. Situaţia se schimbă cînd accesele sînt rare, scurte şi de intensitate redusă, iar în intervalele dintre accese nu persistă nici un fel de tulburări şi nu se găsesc leziuni cardio-renale. Este evident că problema diagnosticului trebuie discutată în relaţie cu stadiul prim de hipertensiune paroxistică cu normotensiune şi cu stadiul al doilea de hipertensiune permanentă.

În primul stadiu trebuie să diferenţiem accesul hipertensiv, cu întregul său cortegiu simptomatic de diverse crize algice, însoţite de o creştere tensională.

Ne servim pentru aceasta în primul rînd de semnele caracteristice ale feocromocitomului, care sînt integrate în tipologia clinică proprie acestei boli. Pledează pentru un feocromocitom hipertensiv apariţia din ce în ce mai frecventă a crizelor, durata lor redusă, apariţia bruscă şi intensitatea creşterii tensionale în timpul accesului; în al doilea rînd vin semnele umorale ale hipertensiunii adrenalinogene: hiperglicemia, glicozuria, creşterea ureei sanguine, albuminuria, însoţită uneori de hematurie.

În al treilea rînd sînt semnele tumorale care trădează existenţa unei neoformaţii adrenalinogene, situate în medulosuprarenală sau în paraganglioni. Ele aduc elementele necesare diagnosticului: palparea tumorii (cu declanşarea uneori a crizei hipertensive prin această manevră) şi existenţa unei deplasări a rinichiului sub presiunea exercitată de tumoare sau a deformării calicelor, a bazinetului şi a ureterului.

Crizele de hipertensiune cu denivelare tensională moderată, dominate de componenta algică, ne obligă să facem diagnosticul diferenţial cu diverse sindrome în care apar dureri cu localizare asemănătoare: migrene, crize de angor, colici hepatice, dureri epigastrice etc.

Dificultăţi şi mai mari apar în diagnosticul diferenţial cu un număr de boli sau sindrome, în care există o hipertensiune paroxistică recunoscută în tabloul simptomatic. Citărn în această categorie: colica saturnină (intoxicaţia cu plumb), criza gastrică tabetică, eclampsia, insuficienţa aortică, arterioscleroza etc.

În toate aceste cazuri, diagnosticul diferenţial trebuie să rezulte dintr-o comparaţie, analitică şi sintetică, a elementelor semeiologice comune şi deosebite, pe baza configuraţiei morbide proprii bolnavului în discuţie.

În stadiul de hipertensiune permanentă pe fondul căreia apar crize tensionale, dificultăţile de diagnostic nu sînt mai puţin însemnate. Intervenţia leziunilor şi a tulburărilor cardiace viscerale şi renale complică tabloul clinic şi îngreunează diagnosticul.

Prima problemă care trebuie s-o rezolvăm este a unei hipertensiuni obişnuite, fără intervenţia iniţială a unei tumori adrenalinogene. Studiul adîncit şi perseverent al anamnezei şi caracterele crizei hipertensive ne ajută să diagnosticăm în aceste cazuri un feocromocitom în stadiul hipertensiv. Recunoaşterea în trecutul acestor bolnavi a semnelor crizei hipertensive paroxistice ne ajută în mod hotărîtor la stabilirea diagnosticului diferenţial în acest stadiu.

Denivelarea tensională la aceşti bolnavi este mult mai scurtă, mai violentă şi mai bruscă decît creşterile tensionale oscilante ale bolii hipertensive. Examenul bolnavilor suferind de boala hipertensivă şi anamneza lor ne dau numeroase elemente complementare, care ne ajută la diagnosticul diferenţial.

În capitolul introductiv despre mijloacele de laborator aplicate în patologia medulosuprarenalei au fost citate şi probele prin care determinînd criza hipertensivă putem preciza diagnosticul de feocromocitom. Nu recomandăm aceste probe din cauza riscurilor la care poate fi expus bolnavul.

A fost propus ca un test de diagnostic al feocromocitomului absenţa răspunsului tensional la adrenalină. Tensiunea unui bolnav cu feocromocitom creşte neînsemnat după administrarea de 2 mg adrenalină, în timp ce acelaşi bolnav, după extirparea tumorii, răspunde la 0,25 mg din aceeaşi substanţă.

A fost propus şi testul cu regitină care constă din injectarea intravenoasă rapidă a 5 mg regitină, cu măsurarea tensiunii arteriale la fiecare 30 de sec., timp de 3—7 min. Testul este pozitiv cînd tensiunea arterială maximă scade cu mai mult de 30 mm Hg.

Prognostic. Într-un feocromocitom hipertensiv, prognosticul este variabil după stadiul în care se găseşte boala, după intensitatea acceselor şi după gradul de visceralizare.

Prognosticul este mai bun în faza de hipertensiune paroxistică, cu o tensiune arterială normală între accese; este mai rezervat la bolnavii care au trecut în stadiul de hipertensiune permanentă, şi întunecat la aceştia din urmă, dacă au apărut semnele lezionale ale inimii şi vaselor, ale rinichiului şi sistemului nervos.

Bolnavii pot să sucombe într-un acces paroxistic tensional prin inundaţie cerebrală hemoragică, prin edem pulmonar acut sau prin colaps, iar în stadiul hipertensiv permanent, prin toate accidentele finale ale bolii hipertensive (hemoragie cerebrală, uremie, insuficienţă cardiacă etc.).

Prognosticul este cu atît mai favorabil, cu cît se va interveni mai devreme pe tumoarea adrenalinogenă. Extirparea în stadiul normotensional permite o recuperare integrală a bolnavului (cu excepţia tumorilor maligne, unde pot apărea recidive).

Morfopatologie. Au fost găsite tumori adrenalinogene în medulara suprarenalei şi în ţesutul paraganglionar subdiafragmatic. Medulosuprarenalomul este de 2 ori mai frecvent în glanda dreaptă decît în cea stîngă.

Scanned with OKEN Scanner

Au fost descrise tumori cromafine dezvoltate din paraganglionii situaţi între aortă şi vena cavă inferioară, între aortă şi coloana vertebrală, retropancreatic sau deasupra unghiului colic drept.

Volumul tumorii este extrem de variabil, de la dimensiunile unei nuci, pînă la cele ale unui măr sau cap de făt. Greutatea sa nu este totdeauna proporţională cu volumul, din cauza transformărilor chistice sau hemoragice.

Feocromocitoamele sînt de obicei încapsulate, de consistenţă fermă, de culoare gălbenă-brună, roşiatică, cenuşie sau albicioasă. La secţiune se poate observa o compartimentare a tumorii prin septuri fibroase, cu aspect pseudoalveolar. În unele din aceste compartimente apar focare necrotice sau hemoragice, cu transformare chistică ulterioară. Lichidul acestor chisturi este bogat în adrenalină.

Examenul microscopic arată că tumoarea este compusă din celule dispuse în cordoane, cu mare densitate celulară şi cu o reţea conjunctivo-vasculară moderată. Celulele pot avea 2 aspecte diferite, care decurg din volumul şi încărcătura lor cromafină. Primul tip celular este asemănător cu medulocitele suprarenale normale: poliedrice, ovoide, fuziforme, cu protoplasmă spumoasă sau, dimpotrivă, întunecată, luînd o coloraţie negricioasă cu hematoxilină brună, după fixare cu bicromat, sau verde, după tratare cu perclorură de fier. Acest aspect cromafin se datoreşte granulaţiilor care conţin substanţă preadrenalinică. Prezenţa acestor celule indică cu certitudine caracterul endocrin al tumorii.

Alături de aceste celule, într-un raport cantitativ variabil sau formînd cu exclusivitate masa tumorii, există celule mult mai mici, poligonale sau rotunde, cu nucleu voluminos şi protoplasmă puţină. Granulaţiile cromafine apar şi în aceste celule, dar sînt mult mai reduse cantitativ. Din această cauză, reacţiile de cromafinitate sînt mult mai reduse ca intensitate. Există şi celule în care granulaţiile feocrome lipsesc. Noi socotim că acestea sînt feocromocite tinere, cu perturbarea ciclului evolutiv spre feocromocitul adult.

Semnele tisulare sau celulare ale malignităţii lipsesc de cele mai multe ori. S-au descris pînă în 1942 numai 12 cazuri de feocromocitoame maligne (Mc Garvac şi colaboratorii).

Feocromocitomul malign dă metastaze mai frecvent în ţesuturile limfatice, abdominale şi toracice, în ficat şi schelet.

Un fapt de importanţă capitală pentru histogeneza feocromocitomului şi patogenia crizelor hipertensive este prezenţa adrenalinei şi a noradrenalinei în aceste tumori. Cantitatea găsită a fost diferită de la caz la caz, atingînd uneori cifre care depăşesc de 10—20 de ori cantitatea normală de adrenalină (8 mg).

Feocromocitoamele extrasuprarenale sînt mult mai rare. Sînt situate cel mai frecvent la bifurcaţia aortei, dar şi în alte teritorii. Structura lor este asemănătoare cu cea a feocromocitoamelor suprarenale.

Trebuie să reţinem pentru marea importanţă patogenică şi mai ales chirurgicală faptul că feocromocitoamele pot fi bilaterale (într-un procent de aproximativ 15, după unii autori).

Feocromocitomul malign nu s-ar întîlni, după Grollman, decît în 10% din cazuri. Capacitatea adrenalinogenă şi deci hipertensivă este extrem de redusă sau absentă în aceste cazuri.

Patogenia crizelor hipertensive în feocromocitom are o primă explicaţie în excesul de adrenalină secretată de tumoare. Simptomele crizei hipertensive ar echivala deci cu o invadare bruscă a organismului de către o cantitate excesivă de adrenalină.

Teoria hormonală a feocromocitomului are în sprijinul ei următoarele elemente: existenţa unei tumori formată dintr-un ţesut adrenalinosecretor, existenţa în această tumoare a unor cantităţi excesive de adrenalină şi noradrenalină, apariţia în criza hipertensivă a unui întreg complex de simptome, îndeosebi umorale (hiperglicemie, hiperpotasemie, limfocitopenie) asemănătoare cu acelea provocate de o injecţie intravenoasă de adrenalină şi, în sfîrşit, dispariţia tuturor fenomenelor după ablaţia tumorii feocrome sau după ligatura venei suprarenale.

Scanned with OKEN Scanner

Ţinînd seama de faptul că adrenalina este un hormon care se oxidează şi se inactivează cu o mare rapiditate, nu vom putea să ne explicăm apariţia hipertensiunii permanente numai prin intervenţia ei.

În acest proces intervin probabil noradrenalina şi reglarea neuro-hormonală şi neuro-tisulară a substanţelor simpaticomimetice.

Pe de altă parte, deşi acest argument nu ni se pare hotărîtor, sînt cunoscute o serie de afecţiuni în care apare o hipertensiune paroxistică, fără existenţa unui feocromocitom. Astfel de crize au fost descrise în tumorile corticosuprarenale, în menopauză, în eclampsii, în tumori sau leziuni vasculare cerebrale, în insuficienţa aortică, în angina de piept etc.

Existenţa hipertensiunii paroxistice în aceste cazuri nu elimină totuşi participarea adrenalinei în apariţia denivelărilor tensionale, ci arată posibilitatea intervenţiei unei adrenalinosecreţii prin dereglare neurosecretoare, fără a fi vorba de un exces de secreţie de către un ţesut tumoral.

Observaţia îndelungată, timp de 12 ani, a unui bolnav astmatic fobic ne-a arătat că organismul poate suporta o administrare prelungită de adrenalină, fără accidente secundare.

În cazul de mai sus, bolnavul a primit, în perioada de timp semnalată, între 3 şi 5 mg adrenalină pe zi, fără a fi făcut hipertensiune permanentă sau crize de hipertensiune paroxistică.

În apariţia cazurilor paroxistice tensionale ale feocromocitomului intervin, atît sistemul nervos reglator al tensiunii arteriale, cît şi cel enzimatic viscero-tisular de inactivare a adrenalinei. Putem admite că în feocromocitom capacitatea de compensare a sistemului nervos şi de inactivare enzimatică a adrenalinei este depăşită prin inundarea bruscă şi repetată cu o cantitate excesivă de adrenalină.

Danielopolu a arătat că repetarea crizelor duce la o hipertonie a centrilor vegetativi şi această dereglare reflexă realizează un cerc vicios, care conduce în cele din urmă la instalarea unei hipertensiuni permanente. În acest fel s-ar explica faptul că unii bolnavi cu feocromocitom, deşi se găsesc în stadiul de hipertensiune permanentă, nu prezintă totuşi leziuni renale de tipul sclerozei, care sînt atît de obişnuite în boala hipertensivă, acest fapt fiind demonstrativ pentru neparticiparea renală obligatorie în determinarea hipertensiunii permanente la bolnavii cu feocromocitom.

Desigur că nu poate fi vorba aici de eliminarea factorului lezional cardio-vascular şi renal în stadiile tardive ale feocromocitomului hipertensiv, în care se produce o intensă visceralizare.

În acest mecanism complex neuro-endocrin al feocromocitomului hipertensiv trebuie să arătăm şi rolul stimulării hipotalamo-hipofizare de către adrenalină, cu descărcare de hormoni tireo- şi corticotropi, care produc o descărcare secundară de hormon tiroidian şi de corticoizi.

În ceea ce ne priveşte credem că în evoluţia spre stadiul de hipertensiune permanentă şi de visceralizare intervin, ca factor de durată, şi hormonii citaţi.

Într-un caz de hipertensiune paroxistică, cu crize algice de tip anginos, evoluînd pe un fond de hipertensiune moderată (cu o tensiune maximă de 16 mm Hg), am găsit la necropsie, nu numai o hiperplazie difuză medulară, dar şi una microadenomatoasă a corticalei suprarenale.

Tratamentul feocromocitomului poate fi considerat din 2 puncte de vedere: al crizei de hipertensiune paroxistică şi al tumorii adrenalinogene.

Nu există o medicaţie eficace a crizei tensionale paroxistice. Simpaticoliticele moderne de sinteză (ca benzodioxanul) şi cele mai vechi (ca iohimbina), vasodilatatoarele (ca nitritul de amil şi trinitrina), sau analgezicele din grupul opiaceelor, sînt la fel de ineficace. De altfel, violenţa, bruscheţea şi durata scurtă a crizei hipertensive fac inutilă toată această medicaţie.

Scanned with OKEN Scanner

La aceşti factori trebuie să adăugăm şi neprevăzutul crizelor tensionale.

Simptomatic putem administra: 5 picături de nitrit de amil sau valeriană 0,20 g, sau amital 0,10 g.

S-ar putea vorbi într-o măsură oarecare de o *profilaxie* a crizelor prin evitarea emoţiilor, a traumelor afective, a suprasolicitărilor de efort etc., cu un cuvînt a tot ceea ce ar putea produce o descărcare de adrenalină. Aceste recomandări rămîn în unele cazuri inoperante, din cauză că crizele pot apărea în împrejurările cele mai inofensive şi banale ale vieţii curente.

S-a recomandat ca tratament medical administrarea a 200 mg de regitină în timp de 24 de ore, divizate în 4 reprize.

Tratamentul de fond al feocromocitomului hipertensiv este intervenţia chirurgicală, cu extirparea tumorii. Radioterapia este fără urmări, pentru că celula feocromă este insensibilă la razele X.

Tratamentul chirurgical necesită respectarea riguroasă a regulilor chirugiei suprarenalei.

Este necesar ca, pe lîngă pregătirea preoperatoare obişnuită, chirurgul să hotărască intervenţia după precizarea sediului tumorii. Dacă nu este posibilă localizarea, se va interveni întîi pe suprarenala dreaptă, care este sediul cel mai frecvent al feocromocitomului medular; dacă glanda este intactă se extirpă suprarenala stîngă.

Normalitatea celor 2 glande obligă cercetarea regiunii paravertebrale de-a lungul aortei şi venei cave inferioare, pînă la bifurcaţie şi pînă sub diafragm, pentru a găsi un eventual paragangliom. Intervenţia chirurgicală este legată de anumite riscuri.

Unul din gravele accidente care au pricinuit moartea bolnavilor în momentul intervenţiei este inundarea bruscă a organismului cu adrenalină, datorită malaxării tumorii. Se produce din această cauză un edem pulmonar acut sau o hemoragie cerebrală. Pentru a evita acest accident se recomandă să se facă mai întîi legarea venei suprarenale sau pensarea pedicului vascular al feocromocitomului.

De astă dată, un alt accident grav, de sens contrar, ameninţă viaţa bolnavului. Prin ligatură se suprimă brusc aportul enorm de adrenalină, care în decursul timpului a creat la nivelul sistemului nervos şi al ţesuturilor pentru întreţinerea tonusului lor funcţional necesitatea unei cantităţi crescute de hormon.

Se produce din această cauză o prăbuşire bruscă şi intensă a tensiunii arteriale, cu apariţia semnelor alarmante şi grave ale colapsului periferic. Se citează în literatură o scădere a tensiunii, în momentul ligaturii pedicului tumoral, de la 340 la 800 mm Hg. Prin manevrele operatoare şi ligatură se pot produce creşteri şi scăderi alternative. În această perioadă de risc hiperadrenalinic hipertensiv se administrează încet intravenos 500 ml din soluţia glucozată 5%, care conţine 25 mg regitină.

Fenomenele de carenţă adrenalinică sînt agravate şi de procesul atrofic, care se poate instala în ţesutul medular sănătos prin acţiunea mecanică a tumorii sau prin inhibiţia de compensaţie.

Pentru a evita acest accident grav este necesară perfuzia intravenoasă continuă cu soluţie izotonică adrenalinată, cu sau fără hidrocortizon (100 mg), după existenţa sau absenţa semnelor de insuficienţă corticală. Perfuzia trebuie începută în momentul ligaturii pedicului, pentru a evita intrarea în colaps.

Cantitatea de hormon trebuie adaptată la cazul respectiv; se poate ajunge pînă la 10—20—50 mg adrenalină administrată în 24 de ore.

Ca adjuvante, pe lîngă serul adrenalinat, se va administra bolnavului plasmă, efedrină, dezoxicorticosteron, cortizon, acid ascorbic.

Administrarea de corticosteroizi este necesară în eventualitatea unei atrofii prin compresiunea datorită feocromocitomului şi unei hipertrofii de compensaţie contralaterale insuficiente.

Scanned with OKEN Scanner

De altfel au fost semnalate cazuri de moarte prin insuficienţă corticosuprarenală acută în primele zile care urmează intervenţiei operatoare.

Este deci necesar să recunoaştem în fenomenele intra- şi postoperatoare pe acelea care aparţin carenţei adrenalinice şi pe acelea care revin carenţei de corticoizi.

Rezultatele operatoare sînt excelente în marea majoritate a cazurilor. După Sézary, la 2/3 din bolnavi tensiunea arterială revine la valorile normale. Fac excepţie de la această concluzie feocromocitoamele maligne sau bilaterale, ignorate în momentul intervenţiei, şi bolnavii operaţi în stadiul de hipertensiune permanentă, cu alteraţii cardio-vasculare ireversibile. La aceşti bolnavi, hipertensiunea paroxistică dispare, dar cea permanentă persistă. În lunile sau anii care urmează, aceşti bolnavi sucombă prin accidentele terminale ale hipertensiunii arteriale permanente.

Persistenţa crizelor după operaţie presupune existenţa unei a doua tumori.

Ca şi în alte domenii ale chirurgiei endocrine trebuie respectat cu stricteţe principiul colaborării endocrino-chirurgicale şi al cunoaşterii farmacodinamiei hormonilor, ca factor hotărîtor în fiziopatologia bolii şi în accidentele dramatice ale actului operator.

TESTICULUL

NOŢIUNI DE MORFOLOGIE ŞI FIZIOLOGIE

Anatomie. Cele 2 gonade masculine sînt situate fiecare în cîte o pungă scrotală. Ele au o formă ovoidă şi o greutate variabilă, după vîrsta şi nivelul de dezvoltare sexuală, oscilînd în jurul unei medii de 25 g. Marginea posterioară a testiculului este acoperită de epididim, iar restul de foiţa viscerală a tunicii vaginale. Testiculul are în total 3 învelişuri: tunica vaginală, albugineea şi tunica vasculară. Albugineea este acoperită de tunica vaginală şi acoperă la rîndul ei tunica vasculară.

Albugineea pătrunde în testicul pe marginea posterioară şi formează o zonă de septuri, denumită mediastinul testiculului sau corpul Highmore. Din mediastin pleacă septuri care lobulează glanda. Numărul lobulilor a fost apreciat la 250—300. Fiecare lobul este format din tubi seminiferi, cîte 3—4 într-un lobul, cu o lungime totală de la 30 cm pînă la 1,75 m şi cu un diametru de 160—180 microni.

Testiculul are un pedicul compus din canalul deferent, vase mari şi ţesut conjunctiv. Irigaţia arterială este dată de artera spermatică şi de ramuri din arterele deferenţială şi cremasteriană. Sîngele venos este colectat într-un plex pampiniform şi drenat prin vena spermatică direct în vena cavă inferioară, în partea dreaptă, şi în vena renală, în partea stîngă.

Limfaticele formează un plex în tunica vasculară şi drenează prin mai multe trunchiuri colectoare în ganglionii limfatici preaortici.

Inervaţia testiculului este asigurată de ramuri de origine diferită, şi anume: de genito-femoral prin nervii spermatici externi distribuiţi pe feţele anterioară şi laterală; de nervul ruşinos, prin ramurile femorale care inervează faţa posterioară, şi de femoralul posterior pentru faţa inferioară.

Inervaţia vegetativă este dată de plexurile: renal, aortic şi hipogastric. S-au descris fibre derivate din plexurile perivasculare, care ajung pînă la membrana proprie a tubilor seminiferi, şi terminaţii senzitive în ţesutul interstiţial.

Structura histologică. Parenchimul testicular este format din tubi seminiferi, ţesut interstiţial şi ţesut conjunctivo-vascular.

Tubii seminiferi au o structură microscopică diferită în testiculul infantil şi în cel adult. La maturitate, tubii seminiferi au o membrană hialină proprie, acoperită de cîteva pături de ţesut conjunctiv, format din fibre colagene, fibre elastice şi fibroblaşti. În interiorul tubilor se găsesc epiteliul seminal şi celulele Sertoli.

Epiteliul seminal este format din mai multe feluri de celule derivate din spermatogonii. De la periferie spre centru se pot diferenţia următoarele varietăţi de celule seminale: spermatogoniile, spermatocitele de gradul întîi, prespermatidele sau spermatocitele de gradul al doilea, spermatidele şi spermatozoizii. Celulele seminale care derivă dintr-o spermatogonie formează o linie seminală. În evoluţia unei linii seminale se produce mitoza reducţională. Prin creşterea maturativă,

spermatogoniile devin spermatocite de gradul întîi; acestea dau naştere la 2 spermatocite de gradul al doilea, prin mitoză reducţională, din care, prin mitoză ecuaţională, se formează spermatidele. Acestea se transformă în spermatozoizi.

Spermatogeneza se desfăşoară sub forma unei unde, în perioade de timp diferite, în diversele zone ale tubilor seminiferi.

În tubii seminiferi se găsesc şi celulele Sertoli, situate la diferite intervale între celulele seminale. Ele au aspectul unui cilindru, cu nucleul situat bazal şi cu protoplasma filamentoasă, conţinînd granulaţii lipidice. Spermatozoizii pierd legăturile cu celulele Sertoli şi cad în lumenul canalelor seminifere. Se pare că în realitate celulele Sertoli reprezintă un vast sinciţiu protoplasmic, cu rol trofic în procesul de maturaţie seminală.

Ţesutul interstiţial al testiculului este situat în spaţiul intertubular, în directă legătură cu septurile lobulare şi cu capsula. El este format dintr-o reţea conjunctivă rară, în ochiurile căreia se găsesc fibrocite, histiocite şi celulele endocrine Leydig. Pe lîngă aceste elemente, ţesutul interstiţial conţine capilare sanguine, limfatice şi fibre nervoase.

Celulele Leydig sînt poliedrice sau sferoide, cu un diametru de 14—21 microni. Ele au nucleul rotund, situat periferic, sărac în cromatină, iar protoplasma este bogată în granulaţii lipidice, de dimensiuni variabile, mitocondrii, pigment şi cristale Reinecke. Celulele Leydig se găsesc izolate sau grupate în insule, în vecinătatea sinusoidelor.

Celulele Leydig se schimbă cantitativ şi structural în decursul existenţei, fiind bine dezvoltate începînd din luna a patra pînă la naştere, regresează în copilărie şi reapar la pubertate. Citofiziologia lor este strîns legată de sexualizare şi de spermatogeneză, aşa cum ne-o arată îndeosebi variaţiile de structură ale ţesutului la animalele cu activitate sexuală periodică.

Este unanim admis că testosteronul este secretat de aceste celule.

Testiculul are calitatea unei glande cu secreţie internă (prin endocrinia celulelor Leydig) şi pe aceea a unui organ producător de spermatozoizi.

Secreţia androgenă a testiculului influenţează spermatogeneza, apariţia şi dezvoltarea caracterelor sexuale primare, secundare şi terţiare. În schimb, ea nu depinde de integritatea liniei seminale, aşa cum o demonstrează conservarea endocriniei în criptorhidismul clinic sau experimental.

Deşi s-au adus unele obiecţii privitoare la locul secreţiei androgene a testiculului, marea majoritate a faptelor clinice şi experimentale indică celulele Leydig ca producătoare ale testosteronului.

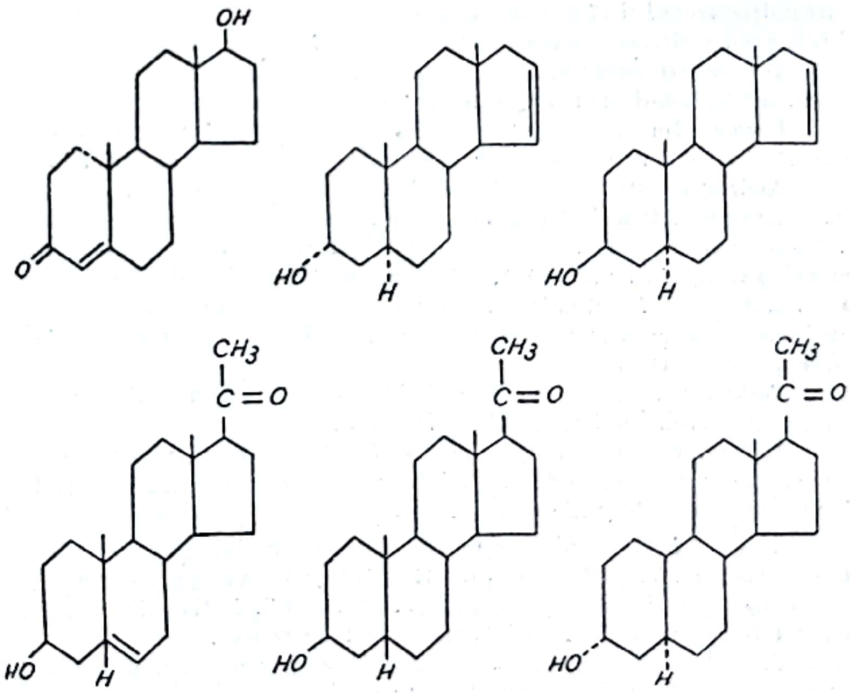


Fig. 140 — Hormonii steroizi izolaţi din testicul.

Testosteronul face parte din grupa hormonilor androgeni (fig. 140), care sînt secretaţi şi de corticosuprarenală.

Testosteronul este principalul hormon androgen. El face parte din hormonii steroizi, avînd ca bază nucleul ciclopentanoperhidrofenantrenic. Spre deosebire de estrogeni, testosteronul are un mai mare grad de saturaţie şi un grup metil în poziţia carbonului 10. Testosteronul stimulează dezvoltarea tractului genital, a caracterelor sexuale secundare şi dezvoltarea somatică. El intervine de asemenea în metabolismul general, producînd o creştere a fosforului, potasiului şi azotului în celule, a sodiului şi clorului în spaţiile extracelulare. Datorită acestei acţiuni, testosteronul stimulează anabolismul şi creşterea.

Scanned with OKEN Scanner

Androgenii proveniţi din testicul şi din corticosuprarenală se elimină prin urină, sub formă conjugată sau liberă. Testosteronul este eliminat în urină ca: androsteron, etiocolanolon şi izoandrosteron.

Administrarea de testosteron creşte cantitatea de 17-cetosteroizi şi de androgeni eliminaţi în urină. Eliminarea nu este proporţională cu cantitatea injectată. Testosteronul nu se acumulează în corp.

Biosinteza testosteronului nu este bine cunoscută. Cei mai mulţi autori converg spre opinia că acetatul şi colesterolul sînt substanţele de origine — cu probabilitatea că cea de-a doua substanţă este o etapă imediat următoare acetatului.

Metabolismul testosteronului se realizează în afara gonadelor, aşa cum o arată conversiunea testosteronului în androsteron la animalele castrate.

Ficatul inactivează testosteronul prin conjugare. Incubarea *in vitro* a fragmentelor de ficat în contact cu testosteronul face să apară α^4-androstendion-3,17 şi cistestosteronul.

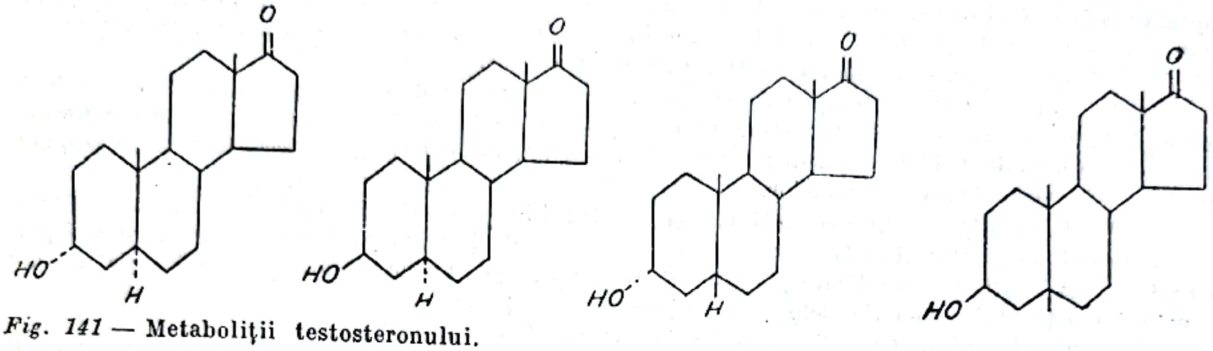


Fig. 141 — Metaboliţii testosteronului.

Hepatita cronică scade capacitatea de inactivare în genere a hormonilor steroizi. Metaboliţii testosteronului (fig. 141) se elimină prin lapte, prin bilă şi prin fecale. Aceste căi de eliminare sînt incomparabil mai puţin cunoscute decît cea urinară.

Este necesar să reamintim că corticosuprarenala secretă 3 androgeni: androsteronul, 11-hidroxiizoandrosteronul şi 17-β-hidroxiprogesteronul. Sindromul pubertăţii precoce izo- şi heterosexuale sau al tumorilor virilizante corticosuprarenale verifică şi în clinică această androgenie corticosuprarenală.

În condiţii normale, ovarul nu secretă androgeni. În schimb există tumori ovariene virilizante, ca arhenoblastomul, sau ovare heterotopice, care produc androgeni.

Farmacodinamia testosteronului se încadrează în farmacologia generală a androgenilor. Androgenii sînt activi în cantităţi extrem de mici, după tipul catalitic, în legătură cu enzimele celulare.

Androgenii stimulează dezvoltarea tractului masculin, a caracterelor sexuale secundare şi dezvoltarea somatică de tip masculin. În glanda mamară, androgenii produc proliferarea canalelor, în timp ce estrogenii şi progesteronul stimulează lobulii şi acinii glandulari. În această acţiune intervine şi hipofiza anterioară, aşa cum o arată considerabila reducere a transformărilor de mai sus la animalele hipofizectomizate. Intervenţia testiculului în această acţiune este dovedită de rezultatele bune obţinute în tratamentul ginecomastiei cu testosteron şi de faptul că la bărbatul normal nu apare ginecomastia.

Testosteronul produce o retenţie intensă de azot. Mecanismul nu este bine cunoscut; s-a susţinut un sinergism cu hormonul somatotrop.

În legătură cu intervenţia androgenilor în metabolismul protidic se situează modificarea creatinuriei şi retenţia de creatină după administrarea de testosteron. Retenţia de apă, de sodiu, fosfor, calciu şi clor produsă de androgeni este asemănătoare cu cea produsă de corticosteroizi, dar mult mai slabă.

De acest fapt trebuie să ţinem seama cînd administrăm testosteronul la bolnavii cu miocardită cronică sau insuficienţă cardiacă, avînd totuşi în vedere că retenţia de apă şi electroliţi apare numai după o administrare prelungită şi în doze mari. Indivizii normali de ambele sexe şi insuficienţii orhitici se comportă la fel din acest punct de vedere.

Testosteronul creşte numărul hematiilor şi hemoglobina. La eunucoizi, modificările hematologice apar după administrarea de doze mici, iar la indivizii normali, după cantităţi mai mari.

Androgenii stimulează dezvoltarea părului de pe cap, pigmentaţia pielii, secreţia sebacee şi sudorală. Testosteronul produce deseori apariţia acneei pe faţă şi corp, aşa cum se întîmplă la pubertate şi în cadrul sindromului adipozo-genital.

Testosteronul exercită o acţiune trofică pe rinichi, insuficientă însă pentru a permite o aplicaţie clinică. Existenţa unei acţiuni renotrope este bazată pe observarea scăderii de volum a rinichiului la animalele castrate.

Scanned with OKEN Scanner

S-a susținut că testiculul ar secreta estrogeni pe lîngă testosteron. Existența în urina armăsarilor a unor cantități mari de estrogeni și absența lor la cai, ca și apariția unei substanțe estrogenoide după unele leziuni ale epiteliului seminal, susțin această interpretare. S-a propus pentru această ultimă substanță termenul de *inhibină*, datorită faptului că ea produce o inhibare a secreției de foliculostimulină.

Mecanismul care reglează endocrinia testiculară. Endocrinia testiculară și spermatogeneza apar și se dezvoltă sub influența trofică și funcțională a hipotalamusului și a hipofizei anterioare. Relația dintre adenohipofiză și testicul putem spune că este bine cunoscută.

Gonadotropul foliculinostimulant și cel luteinizant stimulează: primul linia seminală, iar cel de-al doilea, celulele Leydig. La rîndul lor, testosteronul și estrogenii inhibează secreția gonadotropilor.

Hipofizectomia, la om și la animale, este urmată de atrofia glandei interstițiale și de dispariția spermatogenezei. Castrația, la rîndul ei, produce hipertrofia adenohipofizei, apariția celulelor de castrație în hipofiza anterioară și a gonadotropului foliculinostimulant în urină.

Modificările hipofizare citate, produse după castrație, pot fi prevenite sau inhibate de testosteron. Administrarea de androgeni și estrogeni scade secreția de gonadotropi în adenohipofiză, în primul rînd cea de foliculinostimulină.

Ansamblul acestor constatări ne conduce la concluzia că între adenohipofiză și testicul există o interrelație complexă, reglată de cantitatea hormonilor androgeni, care fac să crească sau să scadă în consecință activitatea gonadotropă hipofizară.

Această relație se desfășoară nu direct, ci prin intermediul hipotalamusului. Cercetări recente au arătat că în hipotalamus există zone, în nucleii paraventriculari, care intervin în secreția gonadotropă. Această reglare neuro-endocrină se face printr-un mecanism complex, în care intervin vasele porte și o substanță intermediară, care, pătrunzînd din hipotalamus în hipofiză, stimulează secreția de gonadotropi.

Testiculul intră în corelație și cu celelalte glande endocrine, îndeosebi cu suprarenala și cu tiroida. Acțiunea corelativă se exercită îndeosebi prin intermediul sistemului neuro-hipofizar.

Interrelația dintre glandele endocrine și testicul a generat numeroase aplicații terapeutice ale testosteronului în patologia endocrină, dintre care citãm: tulburările de creștere, mixedemul, insuficiența corticosuprarenală cronică etc.

SEMEIOLOGIA PATOLOGIEI TESTICULARE

Prin topografia sa, testiculul este cea mai accesibilă glandă endocrină. Prin inspecție și palpare pot fi culese semne de mare importanță pentru diagnostic și prognostic. Atrofia, hipertrofia, tumorile testiculare sînt evidente la inspecție și palpație. Prin palpare putem constata consistența, omogenitatea și sensibilitatea glandei. Astfel, în procesele scleroase, testiculul devine dur; în testopatia involutivă, el este flasc și insensibil, în inflamații este dureros și turgescent, în inflamațiile cronice prezintă noduli etc.

În ultimele 2 decenii, semeiologia testopatiilor a făcut progrese mari, prin introducerea examenului spermei, al hormonilor androgeni și gonadotropi, și a biopsiei testiculare.

Spermatograma se execută pe materialul recoltat în laborator. Se recomandă ca examenul să fie făcut după cel puțin 3 zile de la ultimul raport sexual. În sperma recoltată se determină cantitatea, numărul spermatozoizilor pe 1 ml și conformația lor.

Numărătoarea spermatozoizilor se face cu ajutorul unei pipete care servește și la numărătoarea celulelor sanguine; se aspiră în pipetă sperma lichefiată pînă la diviziunea 0,5 ml; apoi se completează pînă la diviziunea 1 cu o soluție saturată de bicarbonat de sodiu fenolizat. Se procedează ulterior la fel ca pentru numărătoarea hematiilor. Bărbatul adult normal are între 60 000 000 și 120 000 000 de spermatozoizi/ml. Volumul spermei se determină într-o eprubetă sau pipetă gradată. Volumul normal este în medie de 4 ml.

Examenul citologic se face pe un frotiu, colorat cu hematoxilină ferică. Se notează spermatozoizii normal conformați, spermatogoniile și formele aberante. O spermă normală trebuie să conțină aproximativ 80—85% spermatozoizi normal conformați. Biopsia testiculului este relativ ușor de executat. După ce se face o anestezie locală, se excizează un fragment piramidal, lung de 1 cm, cu baza la periferie. Fragmentul bioptic este fixat în formol 10% și tratat după tehnica curentă histologică. Biopsia dă indicații asupra gradului de maturitate spermatică și a celui lezional. Informațiile culese cu ajutorul acestei metode au făcut să progreseze cunoașterea patologiei testiculare și stabilirea unui diagnostic, a unui prognostic și a unei terapii mai precise.

Scanned with OKEN Scanner

Prin biopsia testiculară au putut fi puse în evidenţă: distrofiile testiculare, azoospermia, scleroza peritubulară, cu o întreagă gamă de leziuni intermediare.

Dozarea hormonilor androgeni, a hormonului gonadotrop foliculostimulant şi mai rar a estrogenilor completează bateria tehnică utilizabilă în clinica bolilor testiculare.

Gonadotropul foliculostimulant se pune în evidenţă în urină cu ajutorul testelor cunoscute, descrise în capitolul care tratează despre hipofiză. Gonadotropul foliculostimulant este crescut în atrofiile congenitale, în anorhitie, în orhitele distructive dobîndite la andropauză şi la purtătorii de tumori testiculare (corioepiteliom şi seminom).

Gonadotropul foliculostimulant este scăzut în hipogonadismul secundar insuficienţei hipofizare, în adenomul cromofob, în subnutriţie, în bolile cronice cașectizante etc.

Hormonii androgeni pot fi titraţi în urină cu ajutorul testelor biologice sau chimice. Din prima categorie poate fi citat mai întîi testul crestei de clapon, mai puţin utilizat, din cauza dificultăţilor tehnice ale castrării şi a reactivităţii diferite a păsărilor. O unitate creastă de cocoş este egală cu 0,1 mg de androsteron. Bărbatul normal elimină în 24 de ore între 60 şi 70 u., iar femeia între 40 şi 66 u.

Este larg folosită dozarea 17-cetosteroizilor neutri în urină, deşi în acest complex hormonii testiculari reprezintă numai 1/3, iar cei corticosuprarenali 2/3.

În dozarea 17-cetosteroizilor neutri se foloseşte reacţia Zimmermann, caracterizată prin tratarea urinii în mediu alcalin cu metadinitrobenzen.

La bărbatul normal se elimină în urină, în 24 de ore, 15 mg, iar la femeie 10 mg 17-cetosteroizi. La copii, aceşti hormoni se găsesc în cantităţi foarte mici. La bătrîni şi după castrare scad la bărbat, dar rămîn nemodificaţi la femeie.

Cercetarea estrogenilor urinari este utilă în tumorile testiculare şi în cazurile de intersexualitate.

Examenele de laborator trebuie coroborate între ele şi integrate în examenul clinic.

Este de la sine înţeles că în faţa unei patologii endocrine sau viscerale asociate se impun executarea examenelor corespunzătoare care, la rîndul lor, trebuie integrate întregului complex de semne clinice şi de laborator culese din teritoriul testicular.

PATOLOGIA TESTICULULUI

Testiculul ocupă — din punct de vedere istoric — un loc deosebit în sistemul endocrin. Primele observaţii clinice şi experimentale referitoare la secreţiile interne au fost făcute la oamenii sau la animalele castrate. Prima experienţă de endocrinologie o datorăm lui Berthold, care în 1849 a înlăturat efectele castrării la cocoşi prin implantare de testicule. Se pare că o experienţă asemănătoare a fost făcută de Hunter încă din 1780.

Organoterapia testiculară a fost întrebuinţată din timpuri mai vechi, iar primul extract endocrin injectabil a fost preparat de Brown-Séquard, în 1889, din testiculi de cobai.

Criteriile principale în patologia testiculară au fost dezvoltarea în minus sau în exces, prea devreme sau cu întîrziere, a organelor sexuale şi a caracterelor sexuale secundare, precum şi creşterea disproporţională, excesivă, în înălţime sau oprirea timpurie a dezvoltării. Aceste criterii diferenţiază eunuchismul, eunucoidismul şi macrogenitosomia orhitică.

De curînd a fost introdus criteriul hormonal patogenic al minusului sau excesului de gonadotrop.

Progresele endocrinologiei clinice şi experimentale, îndeosebi în ultimele 2 decenii, au îngăduit izolarea de noi sindrome testiculare.

Acestui grup nosologic îi aparţin diversele forme de insuficienţă sexuală de origine testiculară, sterilitatea (azoo- şi oligospermia),sindromul orhitic de climacteriu etc. Se pot adăuga de asemenea şi stările morbide, în care patofiziologia testiculară constituie un inel în lanţul tulburărilor complexe ce le caracterizează. Acestei categorii îi aparţin tulburările orhitice din intersexualitate, homosexualitate şi întreaga gamă a patologiei lezionale şi funcţionale testiculare din bolile nervoase, din psihoze, endocrinopatii, boli viscerale, avitaminoze, denutriţie etc.

Situaţia a fost complicată şi prin faptul că testiculul are o funcţie endocrină androgenă şi una seminală, avînd ca suport 2 ţesuturi diferenţiate (ţesutul diastematic şi spermatogenic sau germinal).

Este de la sine înţeles că o cunoaştere mai exactă a patologiei testiculare este legată în primul rînd de gradul de participare lezională sau funcţională în sindromul respectiv a celor 2 structuri.

Această situaţie a fost şi mai mult complicată prin subordonarea trofică şi funcţională a ţesutului diastematic şi germinal controlului nervos şi hipofizar.

Scanned with OKEN Scanner

Stabilirea unui diagnostic precis al unui sindrom orhitic apare destul de dificilă într-o serie de cazuri, fără dozarea hormonilor androgeni şi a gonadotropilor, fără spermogramă şi biopsie testiculară. Practicarea acestor examene în conexiune cu studiul clinic al bolnavului a condus la izolarea de noi forme clinice ale patologiei testiculare, la o patogenie mai exactă şi la o terapeutică mai eficientă.

În epoca contemporană, studiul bioptic al testicului a făcut să apară forme anatomo-clinice, izolate pe baza examenului morfopatologic. Acest proces nosografic este în deplină desfăşurare. Coroborarea datelor bioptice cu celelalte examene hormonale, spermatice şi clinice ne va conduce probabil într-un viitor apropiat la o restructurare a patologiei testiculare.

În stadiul actual al cunoştinţelor noastre, cea mai potrivită clasificare a patologiei testiculare poate fi făcută după criteriul funcţional, în stări morbide hipo- şi hiperfuncţionale.

Evident că aceste categorii nu cuprind procesele tumorale, traumatice, trofice sau inflamatoare care, deşi modifică de cele mai multe ori funcţiile testiculului în minus sau în plus, totuşi nu ating nivelul necesar pentru apariţia unei hipo- sau hiperfuncţii. În cazurile în care acest ultim caracter este prezent, ele pot fi încadrate corespunzător, după criteriul funcţional amintit.

INSUFICIENŢA ORHITICĂ

Insuficienţa testiculară cuprinde nosografic toate formele clinice ale deficienţei androgene şi spermatice. Ea poate fi totală în sindromul de castraţie sau parţială, cu limitarea insuficienţei la secreţia de androgeni sau la spermatogeneză.

Insuficienţa germinală nu influenţează dezvoltarea somatică a individului, în timp ce insuficienţa androgenă (diastematică) produce tulburări trofice la toate vîrstele şi intense modificări ale creşterii, dacă apare în perioada de dezvoltare, îndeosebi prepuberal.

Castrarea reprezintă sindromul insuficienţei orhitice totale. Formele atenuate sau disociate ale insuficienţei orhitice sînt inegal clarificate din punct de vedere clinic, patogenic şi terapeutic.

Insuficienţa orhitică, însoţită de tulburări ale metabolismului şi ale dezvoltării, este desemnată sub termenul de eunuchism şi eunucoidism.

Eunuchismul cuprinde nosografic castrarea timpurie sau tardivă, în timp ce eunucoidismul este o insuficienţă orhitică morfologică şi funcţională de intensitate variabilă.

Nosografia insuficienţei orhitice cuprinde: eunuchismul sau anorhitia prin castrare şi agenezie, eunucoidismul sau hipoorhitia puberală şi postpuberală, pseudoeunucoidismul, insuficienţa orhitică de andropauză, hipoorhitia de bătrîneţe, criptoorhidia şi insuficienţa orhitică seminală (azoospermia şi oligospermia cu sterilitate).

EUNUCHISMUL MASCULIN
(anorhitia, castrarea)

Este un sindrom caracterizat prin absenţa testiculilor, prin dezvoltarea somatică disarmonică (în formele prepuberale), nedezvoltarea sau regresiunea organelor sexuale, absenţa sau dispariţia caracterelor sexuale secundare şi insuficienţa sexuală.

Eunuchismul poate să apară la orice vîrstă, ca urmare a extirpării, distrugerii sau — mai rar — datorită aplaziei congenitale a testiculilor.

Castrarea a fost cunoscută din timpurile vechi. Popoarele din antichitate, ca grecii şi perşii, mezii şi asirienii, practicau castrarea. Hippocrat descrie în cărţile sale simptomele şi tratamentul castrării.

Simptomatologie. Tabloul simptomatic al eunuchismului are unele părţi comune şi altele diferite, în directă legătură cu instalarea anorhidiei prepuberale sau la vîrsta adultă.

Scanned with OKEN Scanner

Eunuchismul sau castrarea prepuberală (timpurie) este caracterizat prin următoarele simptome: tractul genital nu se mai dezvoltă, penisul, prostata şi veziculele rămîn infantile, lichidul seminal nu conţine spermatozoizi. Eunucii sînt sterili.

Caracterele sexuale secundare nu mai apar: barba şi mustăţile, părul pubian şi axilar lipsesc cu totul sau se reduc la cîteva fire hipotrofice. Laringele rămîne cu morfologia şi fiziologia infantilă, nu se mai produce transformarea vocii.

Sexualizarea psihică este absentă sau scăzută. Interesul sexual şi potenţa lipsesc de regulă; rareori sînt prezente sub o formă atenuată sau pervertită. Erecţia şi ejacularea sînt absente.

Semnele dezvoltării disarmonice sînt printre cele mai caracteristice pentru eunuchismul prepuberal. Prin castrare se produce o profundă dereglare a sistemului neuro-endocrino-tisular, care asigură dezvoltarea armonică a organismului. Cartilajele de creştere rămîn deschise mulţi ani după vîrsta normală de închidere (18—20 de ani). Ca urmare se produce o creştere exagerată în lungime, îndeosebi a membrelor inferioare. Dezvoltarea proporţională a diverselor segmante ale corpului este tulburată. Castraţii prepuberal au capul mic, gîtul lung, membrele inferioare disproporţionat de lungi în raport cu trunchiul.

Studiul morfogeniei ne arată foarte clar caracterul disarmonic al dezvoltării la aceşti bolnavi. Ne-o pot arăta de asemenea diferiţi indici morfologici, care pun în evidenţă raportul dintre lungimea trunchiului sau talie şi lungimea membrelor inferioare. Astfel, raportul lungimea membrelor inferioare/înălţimea trunchiului şezînd (indicele Manouvrier) este la castraţi 103,9 faţă de 89,8 la normali. La bolnavii studiaţi cu ajutorul morfogramei se obţine o diagramă caracteristică a eunuchismului, care ne arată adînca tulburare a dezvoltării somatice.

Este deosebit de interesant faptul că la aceşti bolnavi apar şi caractere heterosexuale. Bazinul este mai larg, depăşind dimensiunile obişnuite la bărbaţi; raportul dintre diametrul biacromial şi cel bitrohanterian este scăzut, apropiindu-se de cel feminin; ţesutul adipos subcutanat se depune pe şolduri, în zona abdominală inferioară şi mamară, iar musculatura este slab dezvoltată.

Tot aşa de frecvente sînt modificările patologice osteo-articulare. Eunucii au foarte frecvent *genu valgum*, scolioze, cifoze, picior plat etc. Aceste deformaţii osteo-articulare trădează tulburările de metabolism ale ţesutului conjunctiv şi osos.

Au fost descrise la un număr de anorhitici prepuberali osteoporoză vertebrală, datorită unei insuficiente dezvoltări a materiei osoase. Pe lîngă osteoporoză s-a constatat şi o întîrziere în osteogeneza şi sudura apofizelor vertebrale.

Datorită acestor grave tulburări metabolice şi structurale apare osteocondrita vertebrală, cu cifoză consecutivă.

De aceste semne distrofice trebuie apropiate modificările pielii, care este palid-gălbuie, uscată, zbîrcită, moale, cu hipotrofia glandelor sebacee şi sudoripare. Pielea feţei este brăzdată de cute numeroase şi timpurii, localizate îndeosebi în jurul ochilor şi gurii, contribuind la alcătuirea tabloului fizionomic, în care se găsesc amestecate caracterele infantile cu cele de îmbătrînire timpurie.

Ansamblul tulburărilor de creştere pe care le prezintă castraţii ne arată că se produce prin castrare, nu numai o simplă nedezvoltare a sexualizării, dar şi o adîncă perturbare a întregii dezvoltări somatice şi neuropsihice.

Tulburările activităţii nervoase superioare sînt tot atît de numeroase şi de mari. Vechii clinicieni au observat de multă vreme că eunucii au trăsături psihice şi un comportament diferit de al bărbaţilor normali. S-a spus că sînt mai apatici, lipsiţi de iniţiativă, fricoşi, lipsiţi de perseverenţă, retraşi şi închişi în sine, melancolici etc. Au de obicei un sentiment de inferioritate.

Problema este de fapt mult mai complexă, pentru că aceste tulburări ale activităţii nervoase superioare nu apar în mod egal la toţi castraţii. Sînt citaţi în literatură eunuci celebri prin realizările lor politice, ştiinţifice şi militare.

Cercetările noastre privind natura şi frecvenţa tulburărilor activităţii nervoase superioare la eunuci şi eunucoizi ne-au arătat că aceştia prezintă o adaptare lentă la condiţiile de mediu, cu apariţia nevrozei psihastenice; au o labilitate a proceselor de excitaţie şi de inhibiţie, sînt depresivi şi fobici. Fixarea reflexelor condiţionate se face cu dificultate.

Tulburările endocrine de corelaţie în castraţie prepuberală sînt numeroase, dar de intensitate şi configuraţie variabilă de la caz la caz. Există o hiperfuncţie somatotropă hipofizară relativă, evidenţiată prin creşterea excesivă în lungime, precum şi una gonadotropă de compensaţie faţă de absenţa testiculilor.

Tiroida este mai curînd hipotrofică, cu tendinţă la scăderea metabolismului bazal pînă la —15 şi chiar—20%. Nowakowski a arătat că iodocaptarea este nemodificată.

Timusul persistă, cu dimensiuni necorespunzătoare vîrstei, ţinînd seama de regresiunea sa progresivă după pubertate.

Suprarenala este în general deficitară, aşa cum arată tensiunea arterială scăzută, slaba capacitate energetică, hipotonia generală etc.

Tulburările viscerale care apar la castraţi pot fi datorite unor cauze fără legătură cu sindromul endocrin; alteori sînt favorizate de distrofia generală, care cuprinde şi organele interne.

Aparatul circulator este cel mai constant afectat. Eunucii au inima şi sistemul vascular hipoplazice, prezentînd hipotensiune, bradicardie şi o gamă variată de tulburări vasomotoare, îndeosebi periferice, ca: acrocianoză, edeme etc.

În imediată frecvenţă urmează aparatul digestiv, care poate prezenta: ptoze, atonie, constipaţie, hipoaciditate etc.

Cele mai frecvente tulburări metabolice sînt scăderea metabolismului bazal, creşterea lipidelor şi a colesterolului în sînge, prezenţa creatinei în urină şi creşterea raportului sanguin dintre creatină şi creatinină.

Eliminarea 17-cetosteroizilor este scăzută, iar a gonadotropului foliculostimulant, crescută. Hipergonadotropismul poate persista toată viaţa.

Eunuchismul postpuberal sau castraţia tardivă se deosebeşte de cel prepuberal prin absenţa tulburărilor de dezvoltare, atît de caracteristice acestuia şi se caracterizează prin regresiunea caracterelor sexuale primare şi secundare, cu apariţia insuficienţei sexuale.

Regresiunea tractului genital este evidenţiată prin scăderea de volum a penisului, a veziculelor seminale şi a prostatei.

Relativ frecventă este ginecomastia ,îndeosebi la castraţii între 30 şi 40 de ani.

Părul sexual regresează, luînd în acelaşi timp caracterele topografice feminine.

Vocea devine mai subţire; dacă s-a produs castrarea în jurul vîrstei de 20 de ani, bolnavul mai poate creşte în înălţime.

Dacă raportul dintre dimensiunile diverselor segmente ale corpului nu este modificat la un castrat postpuberal, apare în schimb o creştere în greutate, la cea mai mare parte dintre bolnavi.

Creşterea în greutate este influenţată şi de vîrsta la care se produce castrarea. Încărcarea adipoasă este mai accentuată între 35 şi 45 de ani. Se pot observa de asemenea oscilaţii ale greutăţii în plus sau minus, în relaţie cu condiţiile de viaţă, cu trecutul morbid al bolnavului şi cu tonusul funcţional al celorlalte glande endocrine.

Grăsimea se depune cu predilecţie în zonele mamare, subombilicale şi pe şolduri. Ţesutul adipos este flasc şi acoperit cu o piele palidă-gălbuie, hipotrofică şi zbîrcită.

Pielea feţei are îndeosebi aceste caractere, care contribuie la o expresie de îmbătrînire precoce.

Tulburările funcţionale ale castraţilor tardivi sînt mai numeroase decît în forma timpurie. Pe lîngă insuficienţa sexuală, care după unele statistici apare în 75% din cazuri

în primele 6 luni după castrare, bolnavii se plîng de tulburări vasomotoare şi de diverse tulburări vegetative.

S-au observat, ca expresie a nevrozei vasculare, apariţia de valuri de căldură, cu o mare frecvenţă şi intensitate, alternanţe de roşire şi palidare a pielii, senzaţie de căldură, transpiraţii, ameţeli etc. Nevroza vasculară se poate manifesta şi prin crize de migrenă, cefalee, crize pseudocomiţiale. Somnul acestor bolnavi poate fi adînc tulburat prin apariţia insomniei matinale şi a somnolenţei în timpul zilei.

Activitatea nervoasă superioară este totdeauna tulburată într-o măsură diferită, după tipul de sistem nervos şi după gradul de dezvoltare intelectuală. Castraţii tardivi au complexe de inferioritate, sînt iritabili sau indiferenţi, au tulburări de memorie, sînt melancolici, au tulburări de interorecepţie şi manifestări psihopatice.

O serie de tulburări din acest domeniu sînt în legătură cu insuficienţa sexuală. Păstrarea interesului şi impulsurilor sexuale, cu dispariţia potenţei, este o sursă puternică de tulburări psihice.

Situaţia se agravează la bolnavii căsătoriţi înainte de a fi castraţi sau la cei care s-au căsătorit după castrare şi la care, după o perioadă fără tulburări menifeste, apare insuficienţa sexuală.

Din acest ultim punct de vedere, problema adusă în discuţie are un aspect medico-legal, cu referinţă la indicaţia sau contraindicaţia unei căsătorii pentru un castrat sau la motivarea de divorţ, din aceeaşi cauză.

Formele clinice ale eunuchismului nu au reţinut atenţia pînă la studiul skopţilor (sectă religioasă care practică castrarea), făcut de W. Koch, în 1921. Acest autor a descris 4 forme clinice ale castrării orhitice: forma obişnuită, cu extremităţi inferioare extrem de lungi şi formele cu gigantism, cu acromegalie şi cu obezitate hipofizară. Apariţia acestor forme ar depinde de vîrsta la care s-a efectuat castrarea. Autorul citat s-a servit în diferenţierea formelor citate şi de volumul hipofizei, exprimat în modificările de volum ale şeii turceşti. Aceasta ar fi mărită în eunuchismul cu gigantism şi acromegalie.

Considerînd experienţa noastră personală, cît şi experienţa generală, am ajuns la concluzia că în realitate se poate vorbi de 3 forme clinice: simplă, gigantoidă şi lipodistrofică.

Forma simplă sau obişnuită corespunde descrierii tipice dată eunuchismului, cea gigantoidă este reprezentată de bolnavii care au o înălţime care depăşeşte 190 cm, avînd şi modificări ale feţei şi ale extremităţilor distale, asemănătoare cu cele întîlnite în gigantism, fără a putea fi totuşi încadraţi ca giganţi: forma lipodistrofică este caracterizată printr-o creştere mai puţin accentuată în înălţime şi printr-o obezitate moderată cu topografie tronculară feminoidă.

Eunuchismul gigantoid ar putea fi considerat ca o formă de trecere între eunuchismul obişnuit şi gigantism, după cum cel lipodistrofic ar fi o formă de trecere spre obezitatea diencefal-hipofizară.

Eunuchismul gigantoid şi cel lipodistrofic reprezintă un indicator al numeroaselor tulburări endocrine de corelaţie care apar după castrare, îndeosebi în zona diencefal-hipofizară.

Recent au fost observate cazuri de eunuchism la care nu s-a practicat castrarea. Este vorba de o agenezie testiculară, asemănătoare cu agenezia ovariană tip Turner-Şereşevski. La aceşti bolnavi s-au semnalat caracteristice ale eunuchismului, cu excepţia următoarelor caractere: înălţimea poate fi normală sau chiar mai mică, au uneori ginecomastie asemănătoare cu a sindromului Klinefelter, testiculii nu se găsesc în burse. Nici la explorarea chirurgicală abdominală nu se găsesc testiculi aberanţi.

Autorii care au observat primele cazuri le-au încadrat nosografic ca o „castrare funcţională prepuberală". Este vorba de fapt de o malformaţie apărută în perioada embrionară, care a condus la o anorhitie.

Evoluţia eunuchismului se face ca proces morbid, pe linia tulburărilor trofice, de dezvoltare şi funcţionale, care pot lua aspecte diferite, în relaţie cu vîrsta şi condiţiile biologice proprii fiecărui bolnav. Un exemplu de acest fel îl constituie apariţia unui grad moderat de obezitate sau, dimpotrivă, a slăbirii.

Scanned with OKEN Scanner

O problemă mult discutată este a instalării, mai curînd sau mai tîrziu, a îmbătrînirii la acești bolnavi. Observațiile clinice ne arată că o serie de modificări trofice ale țesuturilor sînt asemănătoare cu acelea observate în cazurile de îmbătrînire precoce.

Rezultatele aplicării terapeutice a implantelor de testicul, ale operațiilor de reactivare a testiculului și ale administrării hormonilor androgeni ar pleda pentru o îmbătrînire timpurie a castraților.

Deși apar la castrați semnele unei îmbătrîniri precoce, nu s-a observat totuși o modificare a duratei vieții.

Asociațiile morbide nu sînt caracteristice pentru castrați. S-a semnalat mai frecvent apariția reumatismului cronic, fără precizări în ceea ce privește formele clinice ale bolii reumatismale.

Diagnosticul unei castrații nu prezintă nici o dificultate. Anamneza, modificările generale și locale, ne dau elemente suficiente pentru diagnostic.

Prognosticul eunuchismului timpuriu sau tardiv este bun în ceea ce privește viața bolnavului. El este influențat de intensitatea tulburărilor, de eficiența tratamentului și de patologia asociată.

Prognosticul este mai puțin favorabil în cazurile cu tulburări intense neuro-psihice, mai ales dacă evoluează pe un teren premorbid psihopatic.

Etiologia eunuchismului, timpuriu sau tardiv, este multiplă. Eunuchismul prepuberal poate fi provocat de o aplazie congenitală a testiculilor, de traumatisme, de aplicare de raze roentgen sau de extirparea de necesitate în tumorile testiculare și tuberculoză.

Eunuchismul tardiv este datorit aceloraşi cauze (bineînțeles, cu excepția malformațiilor).

Patogenia eunuchismului se explică prin lipsa hormonilor androgeni, a spermatogenezei, și prin seria de modificări reactive care se petrec în glandele endocrine, în organe și țesuturi.

Lipsa hormonilor androgeni testiculari ne explică nedezvoltarea tractului genital și a caracterelor sexuale secundare. Tot datorită carenței hormonale, cartilajele de creștere rămîn multă vreme deschise în eunuchismul prepuberal. Acestei persistențe anormale, precum și excesului de hormon somatotrop hipofizar, insuficient frînat de hormonii androgeni și de gonadotrop, se datorește creșterea exagerată în lungime a diverselor segmente ale corpului, îndeosebi creșterea disproporțională a membrelor inferioare.

Modificările trofice ale musculaturii, pielii și țesutului adipos, precum și ale activității nervoase superioare, sînt datorite de asemenea insuficienței androgene.

Cercetările experimentale au confirmat întrutotul această patogenie. Castrarea la mamifere și păsări este urmată de nedezvoltarea sau regresiunea caracterelor sexuale primare și secundare, de prelungirea perioadei de osteogeneză și creșterea exagerată a oaselor lungi.

Administrarea de testosteron corectează nedezvoltarea tractului genital și a organelor sexuale accesorii și frînează creșterea exagerată în lungime.

Este cunoscută acțiunea plastică și lipolitică a hormonilor androgeni. Lipsa lor conduce la o insuficientă sinteză a proteinelor și la o masă somatică deficitară.

Absența hormonilor androgeni modifică de asemenea reactivitatea sistemului nervos central și în consecință intensitatea și raporturile dintre excitație și inhibiție.

Observații recente, făcute pe 14 bolnavi, au arătat o distribuție variabilă a predominanței proceselor de excitație sau de inhibiție, o inactivare a diferențierii, o inerție a inhibiției; are loc și o perturbare a interreacțiilor dintre cele 2 sisteme de semnalizare.

Aceste modificări patologice au fost influențate pozitiv de tratamentul hormonal.

Tratamentul eunuchismului s-a schimbat o dată cu izolarea hormonilor androgeni și îndeosebi a testosteronului. În perioada prehormonală s-au întrebuințat mult așa-zisele grefe testiculare, care de fapt sînt implante. Eficacitatea acestor implante este însă destul de redusă.

Cele mai bune rezultate se obțin prin administrarea prelungită a propionatului sau acetatului de testosteron, în injecții sau implante, și a metiltestosteronului, perlingual. Se administrează de 2—3 ori pe săptămînă cîte 25 mg propionat de testosteron, în soluție uleioasă, sau 50 mg, sub formă de cristale, în suspensie, o dată pe lună.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul trebuie continuat pînă la obţinerea corectării tulburărilor trofice şi la apariţia semnelor de sexualizare în eunuchismul prepuberal sau pînă la oprirea şi corectarea desexualizării în cel tardiv. De îndată ce s-au obţinut aceste rezultate, se poate trece la cura de întreţinere, reducînd dozele la jumătate.

Implantele de testosteron se administrează o dată la 4—6 luni, prin introducerea sub piele a 4 tablete, avînd fiecare 100 mg hormon.

Implantele hormonale trebuie executate în perfecte condiţii de asepsie, căci altfel sînt eliminate sau blocate printr-o reacţie conjunctivă şi leucocitară.

Ţinînd seama de caracterul corelativ al insuficienţei orhitice este necesar să se trateze şi bolile asociate sau tulburările endocrine de corelaţie.

Administrarea de tiroxină în tablete de 1 mg sau de tiroidă în doză zilnică de 0,10 g pe perioade de 5 zile pe săptămînă, cu controlul metabolismului bazal şi al stării clinice, dă rezultate bune, mai ales în eunuchismul tardiv, unde hipotiroidia este mai frecventă şi mai accentuată.

Tratamentul cu corticosteroizi este indicat la bolnavii cu hiposuprarenalism sau cînd tabloul clinic este dominat de astenie, fatigabilitate şi denutriţie. La aceşti bolnavi este indicat dezoxicorticosteronul, sub formă de injecţii de 5—10 mg, de 2 ori pe săptămînă, sau extractul total de corticosuprarenală, de 3 ori pe săptămînă, cîte 1 ml, în serii de 15—20 de zile pe lună.

Pe lîngă tratamentul hormonal citat este recomandabil să administrăm preparate de fosfor, acid glutamic, stricnină, bromuri, valeriană şi barbiturice în doze mici (0,01—0,015 g pe zi), pentru corectarea stărilor psihastenice, a insomniei, a neliniştii şi iritabilităţii. Administrarea acestor medicamente se va face după necesitatea fiecărui caz.

Bolnavii pot beneficia de asemenea de fizioterapie, balneo-climatoterapie şi de cultură fizică, în măsura indicată de reactivitatea lor, normalizată prin tratamentul hormonal specific, şi de natura leziunilor sau a dereglărilor funcţionale în diverse organe.

Regimul alimentar nu are indicaţii deosebite, cu excepţia cazurilor de eunuchism însoţit de obezitate sau de alte boli metabolice constituite, cum ar fi diabetul zaharat sau insipid, caşexia etc.

Regimul de viaţă al eunucilor trebuie adaptat la condiţiile lor biologice, care îi fac mai fragili, mai puţin rezistenţi şi mai greu adaptabili. Sînt indicate profesiunile sedentare, cu o solicitare mijlocie energetică.

Tratamentul cu androgeni reechilibrează activitatea nervoasă superioară şi creşte coeficientul de adaptare socială.

În formele prepuberale este necesară o educare, iar în cele tardive, o asistenţă morală din partea medicului, pentru a restructura psihologia bolnavului la noile sale condiţii biologice şi pentru a lupta împotriva complexelor de inferioritate şi a dezechilibrului activităţii nervoase superioare.

De mare folos în acest proces de restructurare şi adaptare este activitatea culturală şi artistică.

EUNUCOIDISMUL
(hipoorhitia puberală sau distrofia genito-orhitică)

Eunocoidismul este un sindrom de insuficienţă testiculară, în care regăsim simptomele eunuchismului la scară redusă.

Tabloul simptomatic este determinat de intensitatea hipogenitalismului, de condiţiile de apariţie şi îndeosebi de vîrsta bolnavului. Cu cît insuficienţa orhitică apare mai de timpuriu, cu atît tulburările de dezvoltare vor fi mai intense şi mai numeroase, apropiindu-se în acest fel de

eunuchism. Insuficienţa orhitică tardivă este caracterizată prin absenţa tulburărilor de dezvoltare somatică şi prin predominanţa patologiei metabolice şi funcţionale.

Sînt autori care susţin că, pentru diagnosticul de eunucoidism prezenţa tulburărilor de dezvoltare somatică este o condiţie indispensabilă, în schimb, alţii admit existenţa unui eunucoidism tardiv, caracterizat prin regresiune sexuală, fără tulburări de creştere.

În realitate, cele 2 situaţii morbide apar ca forme clinice ale unui proces unic, caracterizat prin insuficienţa orhitică, produsă de factori etiologici diverşi, dar totdeauna descifrabili la examenul clinic.

Simptomatologie. Simptomele eunocoidismului sînt asemănătoare cu cele ale eunuchismului. Două elemente diferenţiale sînt caracteristice: prezenţa testiculilor şi intensitatea mai redusă a simptomelor.

Testiculii sînt nedezvoltaţi, de la dimensiunea unui bob de porumb pînă la aceea a unei alune sau nuci. Consistenţa lor este fermă, dură. Sensibilitatea la presiunea manuală este foarte scăzută.

De cele mai multe ori există un criptorhidism bilateral sau unilateral, cu topografie abdominală sau inghinală. Explorarea testicului criptorhid ne arată intensa atrofie a glandei, un cordon spermatic scurt, atrofic, cu perifibroză adezivă.

Spermatogeneza este absentă sau prezentă la un nivel foarte scăzut (azoo- şi oligospermie). Eunucoizii sînt sterili.

Biopsia testiculară arată leziuni intense ale testicului. Cercetările moderne au arătat marea diversitate a patomorfiei orhitice în eunucoidism şi în hipogenitalism, în general.

Tractul genital este atrofic sau hipotrofic. Prostata, veziculele seminale, glandele Cowper etc., au o structură de tip infantil. În formele de eunucoidism tardiv apar caractere regresive, cu o distribuţie variabilă de la caz la caz.

Penisul nu se dezvoltă sau regresează. Dimensiunile acestui organ corespund gradului de dezvoltare prepuberală. Dacă atrofia testiculară este congenitală, aspectul său este al unui penis în prima copilărie. Caracterele sexuale secundare nu apar sau sînt de abia schiţate: părul pubian este slab reprezentat (prin cîteva fire răzleţe), părul genito-femoral, axilar şi cel facial lipseşte. Părul capului este în schimb bine dezvoltat.

Insuficienţa sexualizării se manifestă prin nedezvoltarea scrotului şi prin lipsa pigmentaţiei la acest nivel, precum şi prin caracterele infantile morfologice şi funcţionale ale laringelui. Lipseşte proeminenţa cervicală a laringelui (mărul lui Adam); persistă vocea infantilă.

Sexualizarea neuro-psihică lipseşte sau este extrem de slabă. Uneori găsim la aceşti bolnavi un interes sexual apărut sub influenţa mediului. Capacitatea sexuală este nulă sau extrem de slabă. Erecţia şi ejacularea sînt absente sau se produc la un nivel foarte scăzut.

Activitatea nervoasă superioară este dominată de inhibiţie şi de sentimentul de inferioritate, conducînd la izolare. Inteligenţa bolnavilor nu este afectată de hipogenitalism. Din acest punct de vedere au existat bolnavi cu mari posibilităţi intelectuale.

Tulburările de dezvoltare somatică sînt tot aşa de caracteristice în eunucoidism, ca şi în eunuchism. Înălţimea depăşeşte limita superioară a normalului, situîndu-se mai frecvent între 180 şi 190 cm, în adolescenţă şi depăşind totdeauna înălţimea corespunzătoare standardului vîrstei respective.

Se regăseşte aceeaşi dizarmonie a proporţiilor corporale, cu o intensitate mai redusă ca în eunuchism; extremităţile, îndeosebi cele inferioare, sînt lungi (fig. 142), în raport cu trunchiul, care este turtit şi îngust; faţa are trăsături feminoide şi infantile, mîna este mică şi îngustă etc.

Apar într-o măsură diferită, după forma clinică, depozite de grăsime, cu caracter ginoid, în regiunea mamară, abdominală şi fesieră (fig. 143).

Pielea are un colorit palid-gălbui, foarte caracteristic, este slab pigmentată, chiar în zonele care la indivizii normali sînt bogate în pigment, ca areola mamară, regiunea genito-anală etc. Pielea este subţire, atrofică, cu pete pigmentare gălbui, murdare, asemănătoare cu cele senile.

Pe piele apar uneori zone circumscrise de edem şi flascitate precoce şi accentuată, care adînceşte cutele de flexie şi dau feţei o expresie de

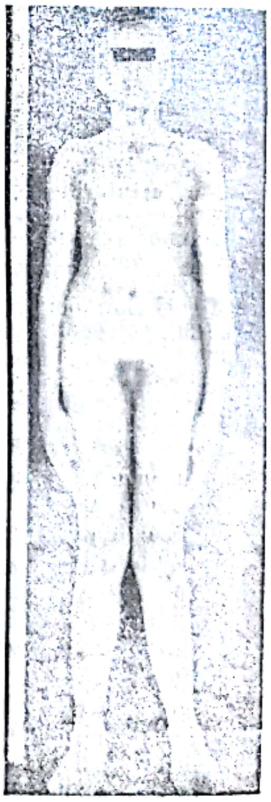


Fig. 142 — Aspectul somatic al unui eunucoid de 18 ani.

Fig. 143—Eunucoidismul feminoid. Se observă lăţimea şoldurilor, ginecomastie, adipozitate abdominală şi a coapselor de tip feminin, criptorhidie bilaterală; absenţa caracterelor sexuale secundare masculine. (Obs. C.I. Parhon, Şt. M. Milcu, Ep. Tomorug). (Col. personală.)

maturitate sau îmbătrînire precoce. Au fost semnalate şi modificări ale morfologiei sîngelui: mononucleoză, limfocitoză, scăderea valorii globulare şi a numărului hematiilor, creşterea coagulabilităţii etc.

Sînt puţin cunoscute tulburările metabolice la eunucoizi. În marea majoritate a cazurilor, schimburile gazoase sînt scăzute, coeficientul respirator este diminuat. Se elimină creatină prin urină.

Sistemul endocrin este afectat în eunucoidism într-o măsură inegală şi diferită de la caz la caz, îndeosebi după forma clinică. Insuficienţa tiroidiană şi cea suprarenală par a fi cele mai frecvente.

În eunucoidismul pubertar am observat persistenţa timusului, decelabilă prin percuţia zonei de matitate timică (spaţiile I şi al II-lea intercostale stîngi, la marginea sternului).

Patologia viscerală a eunucoidismului este asemănătoare cu aceea întîlnită în eunuchism. Regăsim hipoplazia cardio-vasculară în formele pubertare, astenia şi hipotensiunea la adult, tulburări vasomotoare periferice de aspect variabil, tulburări digestive datorite unei insuficienţe enzimatice şi hipotoniei musculare.

Formele clinice ale eunucoidismului au o mare importanţă pentru diagnostic, prognostic şi tratament.

După criteriul cronologic se pot diferenţia: eunucoidismul pubertar şi cel tardiv.

Eunucoidismul pubertar este caracterizat printr-o mai intensă tulburare a dezvoltării somatice şi neuro-psihice. Semnele cele mai tipice ale sindromului sînt întîlnite în eunucoidismul timpuriu: înălţime exagerată, apropiată de a giganţilor; dezvoltarea excesivă şi disproporţionată a membrelor inferioare, o serie de caractere feminoide şi infantile etc.

În eunucoidismul tardiv lipsesc tulburările de dezvoltare, în schimb, sînt accentuate cele metabolice şi îndeosebi lipodistrofia. Se produce de asemenea o regresiune a tractului genital şi a caracterelor sexuale secundare, cu apariţia insuficienţei sexuale.

Elementul fundamental este dat de prezenţa sau absenţa hormonului gonadotrop. Nelson a propus diferenţierea eunucoidismului hipogonadotrop şi hipergonadotrop. În forma hipogonadotropă, structura testiculară corespunde stadiului prepuberal, eliminarea gonadotropului şi a 17-cetosteroizilor este scăzută. După statistica lui Heller şi Nelson, făcută pe 148 de eunucoizi, 62% dintre aceştia aparţineau tipului hipogonadotrop şi 38% celui hipergonadotrop.

Este evident că pentru diagnosticul formelor clinice de eunucoidism, după criteriul patogenic, este necesară biopsia testiculară, dozarea gonadotropului hipofizar şi a 17-cetosteroizilor urinari.

Evoluţia eunocoidismului poate fi considerată în legătură cu perioada de constituire a insuficienţei testiculare şi în funcţie de forma clinică.

În prima perioadă, procesul morbid are o evoluţie lentă şi insidioasă. Bolnavii ajung la medic după ce au apărut leziunile testiculare şi aproape totalitatea semnelor locale şi generale ale bolii. Această caracteristică evolutivă este clară în formele de aplazie testiculară congenitală. În cazul infecţiilor orhitice şi al traumatismelor, tabloul simptomatic se îmbogăţeşte de la an la an cu noi simptome, luînd caracterul unui sindrom pluriglandular, cu interesarea hipofizei şi a hipotalamusului, ca în eunucoidismul acromegaloid şi în cel lipodistrofic.

În etapa următoare, după vîrsta de 18—20 de ani, eunucoidismul evoluează prin apariţia şi adîncirea tulburărilor metabolice şi trofice.

Procesul complex al maturaţiei şi îmbătrînirii apare şi se dezvoltă într-un organism imatur, agenţii patogeni şi condiţiile de viaţă morbide fac să apară leziuni şi boli care evoluează pe organe şi ţesuturi insuficient maturizate. Acest cîmp de probleme este insuficient studiat, deşi importanţa lui pentru patologia generală este considerabilă.

Diagnosticul eunucoidismului nu prezintă dificultăţi decît în diferenţierea formelor clinice.

Scanned with OKEN Scanner

Prima diferenţiere trebuie făcută între eunuchism şi eunucoidism. Prezenţa testiculilor, oricît ar fi de atrofici, este hotărîtoare în această diferenţiere.

Eunucoidismul trebuie diferenţiat de toate sindromele sau bolile endocrine sau distrofice în care există o insuficienţă testiculară simptomatică. În această categorie se pot cita distrofia adipozo-genitală, caşexia hipofizară şi nanismul cu infantilism.

În distrofia adipozo-genitală nu există caracterele somatice eunucoide şi nici semnele tumorii hipofizare.

În caşexia hipofizară ansamblul simptomelor endocrine şi viscerale creează un tablou simptomatic cu totul diferit de al hipogenitalismului eunocoid. Semnele de tumoare sau leziune hipofizară, anorexia, pierderea în greutate, dau un tablou simptomatic diferit de al eunucoidismului.

În nanismul şi infantilismul hipofizar este vorba de leziuni grave distructive prin traumatisme sau tumori; înălţimea este redusă, nu există o creştere disproporţionată de tip eunucoid, semnele de infantilism sînt mult mai accentuate.

Diagnosticul cu pseudoeunucoidismul este obligatoriu în cazurile cu fenomene morbide atenuate. Normalitatea spermatogramei, a eliminărilor hormonale şi a funcţiilor sexuale sînt elementele principale ale diagnosticului diferenţial.

Prognosticul eunucoidismului este relativ bun în ceea ce priveşte durata vieţii; el este însă defavorabil, pentru cea mai mare parte a formelor clinice, în ceea ce priveşte restabilirea funcţiei şi structurii normale testiculare. Nu există posibilitate de corectare a insuficienţei orhitice în agenezia orhitică, în forma Klinefelter.

Formele hipergonadotrope au un prognostic mai defavorabil decît cele hipogonadotrope.

Criptorhidia şi intensitatea atrofiei testiculare sînt factori defavorabili.

Tratamentul după 20 de ani corectează substitutiv insuficienţa androgenă, dar nu corectează insuficienta dezvoltare orhitică.

Orice leziune sau sindrom endocrin şi visceral adăugat agravează prognosticul eunucoidismului.

Etiologia eunucoidismului este foarte complexă. Orice agent capabil să tulbure embriogeneza testiculului sau dezvoltarea lui ulterioară, prin lezarea directă (a testiculului) sau a sistemului diencefalo-hipofizar, poate face să apară eunucoidismul. Traumatismele testiculare, suficient de intense ca să producă leziuni ireversibile, pot face să apară eunucoidismul pubertar şi tardiv.

Infecţiile care fac să apară leziuni cronice (sifilisul, tuberculoza), intervin de asemenea în apariţia eunucoidismului. Orhita interstiţială şi cea gomoasă — leziuni tipice ale sifilisului testicular — sînt rare astăzi.

Eunucoidismul poate apărea în legătură cu leziunile testiculare produse de o boală gravă în timpul pubertăţii, ca tuberculoza, febra tifoidă, parotidita epidemică etc.

Într-un număr de cazuri, el este datorit unei aplazii orhitice congenitale. În aceste cazuri, leziunile se produc în timpul vieţii intrauterine.

În această categorie etiologică au fost descrise cazuri de eunucoidism hipergonadotrop, de tip Klinefelter.

Factori asemănători au fost incriminaţi şi în agenezia congenitală a testicului.

Morfopatologia eunucoidismului este insuficient studiată în complexitatea ei morbidă, care include nu numai leziunile testiculare, dar şi restul organelor şi ţesuturilor.

Cele mai bine cunoscute sînt leziunile testiculare, datorită biopsiilor. Prima biopsie orhitică a fost aplicată la om în 1940 de către Charny.

Biopsia testiculară ne dă informaţii de mare valoare pentru cunoaşterea intensităţii leziunilor şi a localizării acestora.

O importanţă asemănătoare are examenul spermei. Determinarea numărului de spermatozoizi şi îndeosebi a motilităţii şi viabilităţii lor au dat indicaţii de mare utilizare pentru diagnosticul insuficienţei orhitice.

În eunucoidismul hipogonadotrop, care corespunde majorităţii cazurilor de eunucoidism, s-au găsit: tubi seminali înguşti şi uniformi, cu aspecte de coloane formate din celule Sertoli nediferenţiate şi din spermatogonii. Membrana bazală este îngroşată. Ţesutul interstiţial este format din fibroblaşti şi din alte celule conjunctive cu absenţa celulelor Leydig (fig. 144).

S-au găsit bolnavi la care s-au observat spermatocite, iar la alţii chiar spermatozoizi, dar totdeauna au lipsit celulele Leydig.

În agenezia orhitică, glanda este înlocuită cu un nodul fibros, situat în regiunea renală.

În eunucoidismul hipergonadotrop, tubii seminali sînt hialinizaţi, celulele Leydig sînt ratatinate, iar spermatogeneza este absentă, cu dispariţia liniei seminale şi a celulelor Sertoli.

Scanned with OKEN Scanner

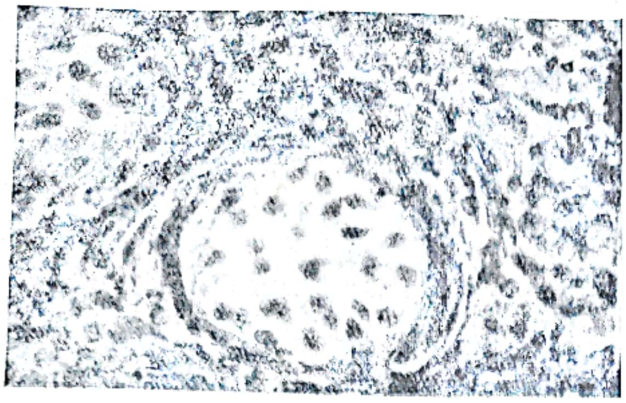


Fig.144 — Aspectul microscopic al testiculului bolnavului din fig. 142. Se remarcă azoospermia şi hipertrofia ţesutului interstiţial.

Pe lîngă leziunile testiculare apar şi modificări de structură în alte organe şi ţesuturi. Cea mai frecventă este ginecomastia uni- sau bilaterală. Ţesutul mamar este de tipul puberal, constituit din masa de ţesut colagen, cu tubi glandulari şi acini, înconjuraţi de o masă adipoasă.

Modificările structurale din hipofiză, suprarenală şi tiroidă sînt puţin cunoscute.

Patogenia eunucoidismului a devenit clară numai prin cunoaşterea hormonilor androgeni, a rolului testiculului în secreţia acestora şi a rolului sistemului neuro-hipofizar în dezvoltarea şi troficitatea ţesuturilor cu funcţie sexuală (testicul, suprarenală).

În eunucoidism, datorită leziunilor congenitale sau dobîndite, se produce o insuficienţă androgenă şi germinativă, de intensitate variabilă. Cele expuse la patogenia eunuchismului sînt valabile şi pentru eunucoidism — diferenţa constă numai în intensitatea insuficienţei orhitice.

Există totuşi diferenţe care se datoresc intervenţiei hipofizei în apariţia eunucoidismului (în forma hipogonadotropă). Este evident că, spre deosebire de formele primitiv testiculare (hipergonadotrope), în formele hipogonadotrope leziunea este situată în sistemul neuro-hipofizar. Leziunea testiculară este datorită unei insuficiente stimulări trofice şi funcţionale de către gonadotropii hipofizari. În aceste cazuri, procesul morbid se deplasează de la nivelul unui organ la acela al unui sistem.

Tratamentul eunucoidismului este diferit în cele 2 tipuri patogenice, deşi în ambele cazuri se urmăreşte reducerea insuficienţei orhitice şi sexuale.

În eunucoidismul hipogonadotrop se administrează gonadotrop corionic, de preferinţă în suspensie apoasă sau uleioasă. Se administrează o dată sau de două ori pe săptămînă, timp de cîteva luni, pînă se obţine stimularea testicului.

Pentru a verifica reactivitatea testicului la tratamentul cu gonadotropi s-a recomandat administrarea, de 2 ori pe zi, a 750 u., timp de 3 săptămîni. Dacă în acest interval nu se obţine nici un răspuns, se renunţă la gonadotropi şi se recurge la androgeni. Unii autori recomandă ca schemă terapeutică administrarea zilnică a 1 500 u. de gonadotropi coriali, timp de 4—6 săptămîni, apoi a 750 u., timp de 8 săptămîni. După o pauză de 3—6 luni, se repetă tratamentul. Durata totală a tratamentului este de 12—18 luni. Rezultatele obţinute sînt durabile în majoritatea cazurilor.

Se corectează eventuala hipotiroidie prin preparate de tiroidă, se adaugă complementar cortizon sau cortină şi hipofiză totală, dacă sînt indicaţii clinice de deficit corticosuprarenal şi hipofizar.

În eunucoidismul hipergonadotrop se face de 2—3 ori pe an implantarea a 6—8 tablete de 75 mg de testosteron sau se administrează testosteron în doză zilnică de 10—25 mg, de 3 ori pe săptămînă. Testosteronul injectabil se găseşte într-o suspensie uleioasă.

Metiltestosteronul se administrează într-o doză de 4—6 ori mai mare decît cantitatea de testosteron presupusă eficientă.

Preparatele recente cu cristale de testosteron în suspensie pot fi folosite, avînd avantajul de a cruţa bolnavul de injecţii prea frecvente (administrarea lor se face o dată la 20—30 de zile).

Ginecomastia se operează practicîndu-se o extirpare totală a ţesutului mamar hiperplazic.

Este de la sine înţeles că la aceste tratamente hormonale se adaugă regimul alimentar, îndeosebi în forma lipodistrofică. Un rol important îl are cultura fizică şi psihoterapia

pentru amendarea sau înlăturarea complexului de inferioritate şi a tulburărilor nevrotice consecutive insuficienţei sexuale.

Se reglementează condiţiile de viaţă, adaptîndu-le la posibilităţile biologice ale acestor bolnavi.

PSEUDOEUNUCOIDISMUL

În această categorie clinică se situează bărbaţii cu trăsături somatice asemănătoare eunucoizilor, cu o slabă dezvoltare a părului axilar, pubian şi a celui de pe faţă, şi un grad de imaturitate a vocii. În schimb, organele genitale, spermatograma şi eliminările de 17-cetosteroizi sînt normale.

În aceste cazuri este vorba nu de o insuficienţă orhitică, ci de scăderea reactivităţii ţesuturilor receptoare de androgeni la o cantitate normală de hormoni testiculari. Aşa se explică şi ineficienţa tratamentului cu androgeni.

Situaţia ar fi asemănătoare ca interpretare cu ceea ce s-a observat la unele păsări, la care masculul are un penaj feminin, deşi există o secreţie normală de androgeni. Fenomenul este datorit unui răspuns tisular periferic anormal la hormonii orhitici.

INSUFICIENŢA ORHITICĂ DE ANDROPAUZĂ

Ar fi o greşeală să identificăm andropauza cu insuficienţa orhitică şi să explicăm simptomele acestei perioade critice exclusiv prin regresiunea morfofuncţională a testicului. Fără a contesta locul important ocupat de insuficienţa orhitică în andropauză şi bătrîneţe, trebuie să admitem că ea este numai unul din factorii care intervin în procesul de involuţie al organismului, a cărui natură şi complexitate depăşesc o explicaţie locală şi unică.

Insuficienţa orhitică de andropauză este pe primul plan al acestei perioade, datorită faptului că semnele ei apar mai evidente şi sînt mai numeroase în raport cu celelalte manifestări de involuţie.

Fenomenele de hipoorhitie de andropauză apar la o vîrstă diferită, în legătură cu constituţia bărbatului, cu integritatea şi tonusul sistemului său neuro-endocrin şi cu întregul său trecut fiziopatologic.

Se poate aprecia că andropauza poate începe în jurul vîrstei de 50 — 55 de ani, aşa cum o semnalează îndeosebi modificările psihice care apar la această vîrstă.

Simptomatologie. Insuficienţa orhitică de andropauză este caracterizată prin: scăderea de volum a testiculilor, diminuarea consistenţei şi a sensibilităţii la presiune, hipotonia scrotului şi a penisului.

Spermatogeneza începe să descrească ca intensitate; ejaculatul devine treptat tot mai redus. Capacitatea de fecundare este păstrată, totuşi este mult mai redusă decît în deceniile precedente.

Interesul şi impulsul sexual pot fi păstrate, scăzute şi foarte rareori ele dispar. Uneori apar manifestări nevrotice, caracterizate prin depresiune, sentiment de inferioritate etc.

Insuficienţa orhitică de andropauză este caracterizată şi prin apariţia, în unele cazuri, pe primul plan, a unui sindrom psihopatic, în care domină depresiunea, melancolia, iritabilitatea, sensibilitatea exagerată, instabilitatea emoţională, tulburările de memorie şi scăderea capacităţii de muncă.

După predominanţa acestor simptome s-au diferenţiat 3 grupe semeiologice, cu predominanţa tulburărilor nervoase, circulatoare şi generale.

Determinările hormonale în această perioadă nu au dat rezultate concludente. După H. Zondek, eliminările de 17-cetosteroizi nu ar fi scăzute, iar creşterea eliminărilor urinare de gonadotrop (cum se întîmplă în menopauză) ar fi inconstantă.

Scanned with OKEN Scanner

Într-un număr de determinări ale gonadostimulinei urinare am găsit o eliminare crescută în andropauză, cu manifestări clinice accentuate. Totuşi, niciodată cantităţile de gonadotrop nu au fost comparabile cu acelea existente la menopauză şi în general nu au depăşit 15—20 u.ş. $^0/_{00}$.

După unele observaţii nu ar exista o corelaţie între cantitatea de 17-cetosteroizi şi gonadotrop urinar şi simptomele andropauzei.

Aceste date contradictorii ne arată că de fapt problema nu este încă clarificată. Factorul principal care creează dificultăţi este diagnosticul diferenţial al andropauzei şi în special al delimitării ei de bătrîneţe.

Biopsiile testiculare făcute la o serie de bărbaţi cu simptome de andropauză au arătat, la 8 din cele 23 de cazuri ale unei statistici, o structură anormală a celulelor Leydig şi o hialinizare şi reducere dimensională a tubilor seminali.

Aceste constatări n-au fost confirmate de alţi autori şi par în legătură nu atît cu modificările de andropauză, cît cu acelea de îmbătrînire.

Tratament. Tratamentul insuficienţei testiculare constă în administrarea de 2—3 ori pe săptămînă a cîte 10—25 mg testosteron intramuscular sau 10—20 mg pe zi de metiltestosteron, pe cale bucală.

Dacă fenomenele psihopatice sînt accentuate, se poate adăuga şi foliculina, în doză de 1 mg pe săptămînă. Tratamentul se aplică 1—2 luni, apoi se continuă cu o doză care reprezintă 1/4 sau 1/2 din doza iniţială.

Se vor administra, în cadrul tratamentului complex al andropauzei sedative, vitamine (tiamină, complex B, acid ascorbic); se recomandă de asemenea: balneo- şi climatoterapie, psihoterapie, reeducare profesională etc.

INSUFICIENŢA ORHITICĂ DE BĂTRÎNEŢE
(hipoorhitia senilă, senescenţa testicului)

Modificările morfologice şi funcţionale de andropauză ale testicului sînt cu mult mai accentuate la o vîrstă mai înaintată. Ceea ce părea de-abia început şi schiţat în prima perioadă, apare cu mult mai intens la bătrîneţe. Semnele de hipotrofie a testicului sînt mult mai pronunţate, iar cele funcţionale, mai complete şi permanente.

Scăderea de volum a testiculilor este de astă dată foarte evidentă, moliciunea şi scăderea sensibilităţii la presiune cu mult mai accentuate, hipotrofia şi hipotonia scrotului şi muşchiului cremasterian apar la simpla inspecţie a regiunii genitale. Flascitatea şi reducerea de volum a penisului sînt de asemenea intense.

Spermatogeneza, cu rare excepţii, scade pînă la dispariţie.

Morfopatologie. Examenul anatomopatologic al testicului la diverse vîrste arată o diminuare progresivă a celulelor seminale diferenţiate. La vîrstă înaintată rămîn în tubii seminali numai spermatogoniile sau celulele Sertoli. Conturul tubilor seminali devine neregulat, cu lumenul redus şi tunica proprie mult îngroşată. În celulele seminale şi în epididim se depozitează picături de grăsime, care dau testicului un colorit gălbui, foarte caracteristic. Apar de asemenea insule de ţesut fibros şi depozite de pigment în celulele interstiţiale.

Din punct de vedere histofuncţional, involuţia testicului trece printr-o primă fază degenerativă, caracterizată prin infiltraţie grasă, necrobioză, şi o a doua, scleroasă, în care apar semnele de fibroză şi îngroşare a tunicii proprii.

Leziunile de îmbătrînire nu sînt limitate la celulele seminale. Ţesutul Leydig scade de asemenea de volum, cristalele Reinecke, mitocondriile şi lipidele funcţionale dispar; în schimb, celulele se încarcă cu grăsime şi pigment.

C. I. Parhon a arătat că spre deosebire de andropauză, în care leziunile de involuţie încep şi sînt localizate cu predominanţă în linia seminală, în senescenţă, degenerarea orhitică cuprinde testicul în totalitate.

Scanned with OKEN Scanner

Simptomatologie. Spre deosebire de andropauză, o dată cu îmbătrînirea apar modificări atrofice ale caracterelor sexuale secundare. Părul pubian și axilar se reduce și își pierde ondulația caracteristică. Părul de pe față crește cu o intensitate mai redusă, au loc atrofia prostatei și hipertrofia glandelor periuretrale.

Ca și în andropauză, insuficiența morfo-funcțională orhitică și regresiunea caracterelor sexuale secundare apar într-un tablou simptomatic complex, care definește din punct de vedere biologic bătrînețea normală. Involuția testicului ne apare ca o expresie locală a involuției generale a organismului, după 60—65 de ani.

Cercetări făcute la bărbați între 70 și 90 de ani au arătat scăderea 17-cetosteroizilor și o creștere a gonadotropului foliculostimulant numai în 20% din cazuri, în timp ce la femei procentul a fost ridicat (71).

Tratamentul insuficienței orhitice la bătrînețe este inspirat de profilaxia și tratamentul bătrîneții în general.

În cazul special al insuficienței androgene se obține o ameliorare a stării generale, prin administrarea de testosteron, de 2—3 ori pe săptămînă, cîte 10—25 mg, în perioade de tratament de 1—2 luni, cu perioade de întreținere cu $^1/_4$ sau $^1/_2$ din doza de hormon utilizată în prima perioadă.

Se adaugă la această medicație terapia trofică cu vitamină C, tiamină, vitamină E și un regim dietetic echilibrat.

Tratamentul insuficienței orhitice de îmbătrînire nu urmărește corectarea insuficienței sexuale, ci reducerea sau eliminarea tulburărilor trofice și funcționale tisulare pe care le influențează metabolic testosteronul.

Implantele de testicul, prelevate de la maimuțele antropoide, au dat rezultate interesante, însă cu caracter trecător.

Rezultatele obținute prin administrare de testosteron în soluție uleioasă (10—25 mg), în suspensie de cristale (50 mg) sau prin tablete implant (70—100 mg) au făcut inutilă această operație dificilă și foarte costisitoare.

Ligatura cordonului spermatic (operația Steinach) dă rezultate bune pentru un număr de ani variabil de la caz la caz, producînd o hiperplazie a țesutului interstițial și stimularea lui trofică, urmată de creșterea tonusului funcțional al întregului organism.

CRIPTORHIDIA

În majoritatea cazurilor, criptorhidia este un simptom în tabloul semeiologic al eunucoidismului, al sindromului adipozo-genital, al infantilismului și pseudohermafroditismului masculin. Sînt totuși cazuri în care criptorhidia apare ca unică tulburare a dezvoltării sexuale masculine.

Simptomatologie. Trebuie să diagnosticăm o criptorhidie uneori în cazurile în care testicului în mod constant nu se găsește în scrot. Absența sa inconstantă este mult mai frecventă și caracterizează instabilitatea testiculară sau pseudocriptorhidismul.

Criptorhidia poate fi unilaterală sau bilaterală. În prima situație sînt de suspectat cauzele locale, îndeosebi mecanice, sau malformațiile; în cea de-a doua eventualitate intervine insuficiența hipofizară gonadotropă.

După criteriul topografic, criptorhidia poate fi abdominală și inghinală; cea inghinală la rîndul ei poate fi profundă (cînd testicului se găsește la orificiul inghinal intern), intrainghinală (prezența testicului în canal) și superficială (cînd testicului se găsește la orificiul inghinal extern).

Cu cît testicului este situat mai departe de scrot, cu atît modificările sale structurale sînt mai accentuate, devenind ireversibile.

Scanned with OKEN Scanner

În clinica criptorhidiei este necesar diagnosticul ei, diferenţiind-o de pseudocriptorhidie. Trebuie făcută de asemenea determinarea locului de oprire a testiculului.

Se efectuează palparea scrotului, bolnavul fiind culcat şi în poziţie verticală, în repaus şi cu punerea în tensiune a pîntecelui (prin tuse), examenul făcîndu-se şi după aplicarea de căldură local; toate aceste mijloace ne ajută să diferenţiem o criptorhidie adevărată de una aparentă.

În majoritatea cazurilor, îndeosebi în criptorhidia bilaterală, se găsesc şi semne de insuficienţă tiroidiană şi hipofizară. Examenul general endocrin, radiografia selară şi explorarea tiroidiană confirmă în majoritatea cazurilor caracterul pluriglandular al unei criptorhidii.

Morfopatologia testiculului criptorhid este caracterizată prin: atrofia tubilor seminali, cu fibroza pereţilor, proliferarea ţesutului conjunctiv intertubular, conservarea într-o măsură variabilă a celulelor Leydig.

Lipsurile sînt cu atît mai grave, cu cît testiculul este oprit mai departe de scrot.

Criptorhizii adulţi sînt azoospermi şi cu grade diferite de hipoandrogenie.

Cancerul este mult mai frecvent în testiculul ectopic în comparaţie cu cel normal. Frecvenţa cancerizării unui testicul ectopic creşte mai ales după pubertate. Procesul la rîndul lui este de 4 ori mai frecvent în criptorhidia abdominală, în comparaţie cu cea inghinală.

Tratamentul criptorhidiei este obligatoriu, fiind într-o primă etapă hormonal şi chirurgical, în caz de ineficienţă a hormonoterapiei.

Se administrează hormoni gonadotropi corionici, cîte 500 u., de 2—3 ori pe săptămînă, timp de 2—3 luni. Tratamentul va fi oprit dacă apar semne de sexualizare nedorite. Administrarea de gonadotropi va fi spaţiată în timp, dacă bolnavul acuză dureri în regiunea inghino-scrotală.

Dacă există semne de insuficienţă tiroidiană, se va adăuga obligatoriu tiroidă uscată, administrată în doze de 0,01—0,05 g pe zi, în perioade de 4—5 zile pe săptămînă, după intensitatea deficitului hormonal.

Am obţinut în unele cazuri rezultate bune prin administrarea concomitentă sau alternantă a unui extract de timus de viţel, conţinînd pe 1 ml substanţe extractive din 0,50 g glandă proaspătă.

Dacă după 6 luni de tratament hormonal nu obţinem dispariţia criptorhidiei, se recomandă intervenţia chirurgicală. Vîrsta cea mai potrivită este în jurul a 6—9 ani. Trebuie evitată intervenţia tardivă, în prepubertate. Credem că vîrsta de 11 ani este limita pînă la care mai este posibilă o recuperare structurală a testiculului.

De regulă, orhipexia trebuie făcută cît mai devreme posibil.

La adultul criptorhid, tratamentul medical nu dă rezultate. Testiculul este iremediabil compromis şi devine nereactiv la stimularea gonadotropă. În aceste cazuri se recurge la tratamentul cu testosteron, după schema indicată în eunuchism şi eunucoidism.

Pentru a evita cancerizarea este recomandabil să extirpăm testiculul în ectopia abdominală. Pentru ectopia inghinală se poate discuta oportunitatea acesteia, sub rezerva unui control periodic, care să permită intervenţia într-un moment favorabil.

INSUFICIENŢA ORHITICĂ GERMINALĂ
(sterilitatea masculină, azoo- şi oligospermia)

În această categorie clinică sînt cuprinse cazurile de insuficienţă germinală, care nu apar în legătură cu o insuficienţă testiculară completă şi nu se însoţesc de eunuchism sau eunucoidism.

Observaţiile făcute cu ajutorul biopsiilor testiculare au contribuit în ultimul deceniu la o mai bună cunoaştere a acestei forme clinice a insuficienţei orhitice disociate.

Scanned with OKEN Scanner

Aspectele insuficient cunoscute şi varietatea de leziuni observate nu ne îngăduie să depăşim — din multe puncte de vedere — criteriul clinic şi datele spermogramei care ne indică azoospermia sau oligospermia.

Simptomatologie. Insuficienţa germinală constituie factorul fundamental al sterilităţii masculine, dar nu unicul. Un bărbat poate fi steril datorită unei insuficienţe sexuale, adică a incapacităţii de a executa actul sexual. În această ultimă situaţie, sterilitatea este o consecinţă a unei tulburări de mecanism psiho-reflex şi nu este legată de un substrat citologic. De altfel, nici nu este corect să se vorbească aici de o sterilitate propriu-zisă, ci de o insuficienţă sexuală.

Sterilitatea masculină este mai frecventă decît s-ar părea. În cel puţin 20% din perechile sterile, bărbatul este în cauză. Diagnosticul sterilităţii masculine este îngreunat şi de faptul că bărbatul poate avea o conformaţie somatică şi genitală normală, cu funcţie sexuală corespunzătoare. În aceste cazuri, practicarea unei spermograme pune în evidenţă oligo- sau azoospermia.

În general se admite că o spermogramă sub 20 000 000 de spermatozoizi/ml lichid seminal indică o sterilitate sigură.

Semeiologia acestei insuficienţe orhitice disociate este relativ redusă, cu excepţia cazurilor în care există modificări evidente ale stării generale, anomalii de dezvoltare orhitică şi leziuni în tractul uro-genital.

Oligospermia poate apărea ca urmare a unei boli infecţioase acute: pneumonie, rujeolă, febră ondulantă, febră tifoidă, parotidită epidemică etc. În aceste cazuri, bolnavii prezintă semnele observate la un convalescent: astenie, pierdere în greutate, scăderea capacităţii de muncă fizică şi intelectuală, insuficienţă respiratoare, tulburări cardio-vasculare, labilitate neuro-vegetativă etc.

Simptome asemănătoare regăsim la bărbaţii cu insuficienţă germinală datorită diverselor intoxicaţii cronice cu morfină, alcool, plumb, sulfură de carbon, sulfamide. În unele cazuri putem avea de-a face cu intoxicaţii profesionale.

Într-o situaţie asemănătoare se găsesc — din punct de vedere semeiologic — bărbaţii carenţaţi energetic prin subalimentaţie. În aceste cazuri se adaugă tulburările trofice şi metabolice bine cunoscute ale inaniţiei, precum şi semnele de avitaminoză: scădere masivă în greutate, căderea părului şi a dinţilor, gerodermie, edeme, diaree, astenie pronunţată etc.

Un loc deosebit de însemnat îl ocupă semeiologia insuficienţei sexuale, conjugată cu o insuficienţă germinală, care apare la bărbaţii cu nevroză astenică. Am avut ocazia să studiem un număr de 43 de bolnavi, la care am găsit în 50% din cazuri scăderea spermatogenezei.

La aceşti bolnavi, condiţiile de îmbolnăvire şi tabloul simptomatic caracteristic al nevrozei astenice ne ajută să situăm tulburările orhitice în legătura lor patogenică.

La o altă categorie de bolnavi, azoospermia este însoţită de modificări inflamatoare fibro-ocluzive în epididim şi în cordonul spermatic. Tuberculoza, gonococia sau alte infecţii necunoscute sînt cauzele cele mai frecvente ale obliterării canalelor deferente.

Au fost observate şi cazuri cu ocluzie congenitală a căilor de eliminare a spermatozoizilor. Ocluzii parţiale sau bilaterale pot fi datorite unei prostatite sau veziculite, cu edematierea canalelor ejaculatoare şi blocarea lor cu mucus.

În sfîrşit, la unii bolnavi se găsesc semne atenuate de eunucoidism, cu criptorhidie operată sau cu hipotrofie testiculară de cauză necunoscută. În aceste cazuri, anamneza şi examenul local ne ajută să diagnosticăm şi să situăm nosografic cazul respectiv.

De un deosebit interes ca prognostic sînt bolnavii cu criptorhidie operată, la care linia seminală nu-şi reia activitatea normală, deşi s-a făcut fixarea scrotală.

Evoluţia insuficienţei germinale este variabilă, după caracterul substratului patomorf. Cu excepţia cazurilor de insuficienţă produsă de o intoxicaţie prelungită se produce o revenire lentă la o spermatogeneză normală.

În schimb, evoluţia este progresivă, cu trecerea de la oligo- la azoospermie şi la sclerozarea testiculului, în cazurile cu fibroză genitală a tubilor seminali, cu aplazie generală şi dereglare plastică a spermatogenezei.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul insuficienţei germinale necesită un examen clinic complet, explorarea atentă a tractului uro-genital, dozarea gonadotropilor hipofizari, a 17-cetosteroizilor, efectuarea unei spermograme şi îndeosebi biopsia testiculară.

Cu ajutorul datelor culese prin acest examen complex se poate preciza nu numai diagnosticul, dar şi varietatea etiologică şi patomorfă a insuficienţei germinale.

Cea mai mare parte a elementelor necesare au fost expuse o dată cu semeiologia. Examenul clinic ne oferă elementele pentru aprecierea insuficienţei germinale ca un simptom al unei stări metabolice şi trofice morbide sau ca expresie a unei leziuni uro-genitale.

Examenul genital ajută la diagnosticul blocajului eventual al căilor seminale, iar dozarea 17-cetosteroizilor permite stabilirea nivelului funcţional al ţesutului Leydig şi al gradului de deficienţă androgenică.

Spermograma este, alături de biopsia testiculară, examenul fundamental în diagnosticul sterilităţii masculine. Lichidul seminal este recoltat într-un cristalizor şi supus următoarelor determinări: numărarea spermatozoizilor, observarea diferitelor forme: mature, imature şi anormale, studiul viabilităţii, al motilităţii, eventual determinarea hialuronidazei, fructozei şi acidului citric.

Iată aspectul unei spermograme la un bărbat cu oligo- sau azoospermie, în comparaţie cu aspectul normal (tabelul *IX*).

Tabelul IX

Aspecte normale şi patologice ale spermei umane

	Aspect normal	În oligozoospermie	În azoospermie secretoare	În azoospermie excretoare prin blocaj
Volum	2—5 ml	1—2 ml	0,6 ml	3,8 ml
Aspect	neomogen, gălbui	opalescent, fluid	mucos, transparent	fluid, opalescent
Numărul spermatozoizilor	60 000 000—120000000/ml	15 300 000/ml	spermatozoizii absenţi	spermatozoizii absenţi
Motilitatea	> 60% (++++)	30% (+++)	—	—
Formele normale	80% (cuprinde formele mature, imature şi hipermature)	79%	—	—
Formele degenerate	< 20% (cuprinde modificări ale capului, colului, cozii)	> 21%	—	—
Alte elemente germinale	celule germinale (spermatide, spermatocite) 2%	spermatide 1%	relativ frecvente spermatogonii şi spermatocite	absenţa celulelor germinale
Alte elemente celulare	rare celule epiteliale, rare leucocite	leucocite, celule epiteliale	—	frecvente leucocite

Biopsia testiculară este obligatorie în toate cazurile de insuficienţă germinală. Numai cu ajutorul biopsiei se poate cunoaşte natura şi gradul leziunilor testiculare, se poate prevedea regresiunea sau progresiunea lor.

Biopsia testiculară este o intervenţie simplă şi inofensivă. După dezinfecţia şi anestezierea regiunii infrascrotale, se incizează scrotul în partea antero-externă, apoi albugineea şi se excizează un fragment de testicul, în grosime de 3 mm. După fixarea obişnuită se fac secţiuni la parafină şi se cercetează starea histo- şi citofuncţională a ţesutului diastematic şi germinal.

Scanned with OKEN Scanner

Prognosticul insuficienței germinale depinde de natura și intensitatea leziunilor testiculare sau ale tractului genital, de caracterul primitiv sau secundar al insuficienței, aceasta fiind un simptom în cadrul unei afecțiuni generale, viscerale, endocrine, nervoase sau infecțioase.

Prognosticul este întunecat dacă leziunile sînt întinse, dacă au un caracter progresiv și se însoțesc de creșterea gonadotropului foliculostimulant în urină.

Forme clinice. Se pot distinge mai multe forme clinice ale insuficienței germinale, după condițiile de apariție și după caracterul patomorf al leziunilor în testicul sau în tractul uro-genital.

După condițiile de apariție se diferențiază o insuficiență orhitică germinală primitivă și una simptomatică.

În forma primitivă, leziunile au o localizare primitivă în testicul, unde iau aspectele descrise la patomorfie. În aceste cazuri, leziunile pot avea un caracter reversibil, ca în insuficiența genitală prin blocaj și ireversibil, ca în aplazia genitală și în fibroza peritubulară. Insuficiența germinală primitivă este însoțită de regulă de o creștere a gonadotropului foliculostimulant.

În forma simptomatică, insuficiența germinală apare în cadrul unei boli viscerale, neuropsihice sau endocrine.

Evoluția și caracterele clinice ale insuficienței germinale simptomatice sînt în legătură cu gravitatea, durata și natura afecțiunii principale.

În această formă clinică, insuficiența germinală este datorită leziunilor de ordin toxic în linia seminală sau în sistemul reglator neuro-hipofizo-diastematic. În această ultimă situație, ele pot avea caracterul tulburărilor prin dereglare funcțională, așa cum se produc într-o nevroză.

În forma clinică simptomatică, hormonul gonadotrop foliculostimulant este scăzut.

Insuficiența germinală cu spermatogeneză normală cuprinde toate cazurile în care apare o insuficiență prin blocajul căilor spermatice (azoospermie excretoare). Leziunea se găsește în tractul genital și nu în testicul.

Despre această situație s-a discutat, atît la simptomatologie, cît și la patomorfie.

Insuficiența germinală prin a- sau hipospermatogeneză cuprinde toate cazurile în care există o leziune în linia seminală. Această formă se suprapune de fapt cu cea primitivă.

Cele mai grave leziuni se găsesc în această formă clinică: aplazie și hipoplazie germinală, fibroză peritubulară, anarhie spermatogenetică etc.

Etiologia insuficienței orhitice germinale este foarte variată. Infecțiile cu orhitropism sau care produc blocajul genital intervin în 25% din cazurile cu azoospermie și în 5% din cele cu oligospermie.

La bolnavii cu meningo-encefalită luetică s-au găsit leziuni în testicul și azoospermii într-o proporție de 40%. Gonoreea intervine de asemenea în insuficiența spermatică în 7/10 din cazuri, după observațiile noastre.

Virusul parotiditei epidemice dă o azoospermie la adult în proporție de 50% din cazuri.

Administrarea terapeutică sau experimentală a sulfamidelor este urmată de scăderea spermatogenezei, a viabilității spermatozoizilor și de apariția de forme anormale.

Radiațiile γ, emise în tuburile catodice sau de corpii radioactivi, produc leziuni în linia seminală, iar la o intensitate mare și în țesutul Leydig. Distrugerea liniei seminale după iradiația catodică este cunoscută de multă vreme.

Experiențele făcute în epoca contemporană cu corpii radioactivi au arătat de asemenea marea sensibilitate a testiculului și îndeosebi a țesutului germinal.

În boala atomică cu evoluție cronică se produc grave alterări, în ovar și testicul, care conduc la malformații și sterilitate.

Carența alimentară și vitaminică intervine de asemenea în apariția sterilității masculine. Dacă denutriția produce o scădere de 25—35% a greutății corporale, spermatogeneza se oprește. Carența în vitamină E produce o oligospermie după 4 luni și o azoospermie după 8 luni de avitaminoză.

Unele boli endocrine produc o insuficiență germinală. Cele mai cunoscute din acest punct de vedere sînt diabetul, acromegalia, gigantismul, sindromul adipozo-genital, infantilismul somato-genital, mixedemul etc.

Marile boli cronice, infecțioase sau trofice, ca tuberculoza fibro-cazeoasă, cirozele etc. conduc de asemenea la oligospermie și sterilitate.

Tumorile testiculare intervin cu mult mai rar în apariția insuficienței spermatice.

Scanned with OKEN Scanner

Morfopatologie. Cunoaşterea leziunilor testiculare care conduc la insuficienţă germinală a fost posibilă numai datorită biopsiilor testiculare. Pe baza acestora au fost diferenţiate mai multe tipuri patomorfe, care tind să devină anatomo-clinice pentru unii autori, deşi mai sînt necesare noi cercetări pentru a trece la adoptarea lor în nosografie.

1. *Insuficienţa germinală cu spermatogeneză normală* este indicată de biopsia testiculară în cazurile de obturaţie a căilor seminale. Testiculul este normal, capacitatea germinală este păstrată, dar fluxul de spermatozoizi nu poate străbate căile uro-genitale.

2. *Aplazia sau hipoplazia germinală* este cea mai frecventă leziune în azoospermie (35%). Tubii seminali sînt atrofici, fără celule germinale. În schimb sînt prezente celulele Sertoli. Membrana bazală şi ţesutul interstiţial nu sînt modificate.

Este interesant de ştiut că la bărbaţii supuşi radiaţiilor nucleare la Hiroşima şi Nagasaki s-a găsit în testicul o dispariţie a celulelor germinale şi menţinerea celulelor Sertoli intacte.

Foarte interesante sînt observaţiile care au arătat că în criptorhidia unilaterală există o aplazie germinală nu numai în testiculul criptorhid, dar şi în cel ortotopic.

Biopsia arată că peretele tubilor nu este îngroşat, spre deosebire de cazurile în care există infecţii sau factori toxici, care în mod secundar duc la aplazie sau la hipoplazia germinală printr-o insuficientă irigaţie sanguină.

Hipoplazia germinală se găseşte şi în cazurile de oligospermie în care spermatogoniile au o capacitate de evoluţie foarte redusă.

3. *Blocajul germinal* există în 22% din cazurile cu azoospermie şi în 21% din cele cu oligospermie (cu spermatozoizi sub 15 000 000/ml). Examenul liniei seminale ne arată că spermatogeneza se opreşte la spermatocite.

Apar în consecinţă picnoză, cariorexie, celule polinucleate etc. În formele atenuate, un număr redus de spermatocite parcurg şi celelalte stadii evolutive.

Şi în aceste cazuri, membrana tubulară, celulele Sertoli şi Leydig sînt normale.

Sînt autori care susţin că blocarea se poate face în toate stadiile spermatogenezei şi nu numai la stadiul de spermatocite de primul ordin.

Leziunea cu blocaj în spermatogeneză se întîlneşte cel mai frecvent în cazurile de insuficienţă prin boli infecţioase, prin expunere la temperaturi înalte sub acţiunea diverselor substanţe toxice.

De un deosebit interes practic este de asemenea faptul că blocarea spermatogenezei se găseşte frecvent şi în patologia endocrină: în tumorile hipofizare, în eunucoidism, după radioterapia profundă hipofizară.

Există deci o relaţie între acest fenomen şi scăderea hormonului gonadotrop foliculostimulant, a cărui eliminare este de regulă scăzută sau normală.

4. *Spermatogeneza anarhică* este leziunea cea mai frecventă în oligospermie (46%). Bolnavii cu 15 000 000—50 000 000 de spermatozoizi/ml lichid spermatic au un testicul dezorganizat.

Tubii seminali apar uniformi, cu celulele seminale amestecate, dispuse în dezordine, fără a respecta succesiunea bine cunoscută de la membrana bazală în seria succesivă: spermatogonie-spermatocit-prospermatidă-spermatidă-spermatozoid. Celulele imature cad în lumen şi astupă ieşirea spermatozoizilor.

Şi în aceste cazuri, ţesutul interstiţial şi celulele Sertoli sînt normale. Uneori există un grad de uşoară scleroză genitală.

5. *Fibroza peritubulară* se întîlneşte în 18% din cazurile de azoospermie şi în 15% din cele cu oligospermie (sub 50 000 000 de spermatozoizi/ml).

Aşa cum este de aşteptat, gradul de fibroză este extrem de variabil. Există de asemenea leziuni diferite ale epiteliului germinal: blocarea spermatogenezei şi leziuni în celulele Leydig.

Fibroza poate fi localizată şi generalizată. În acest caz duce la oligospermie şi nu la azoospermie.

Prin intensitatea fibrozei se poate produce o atrofie a celulelor germinale, realizîndu-se tabloul corespunzător al tubilor în care există numai celule Sertoli.

Fibroza peritubulară apare cel mai des după infecţii şi îndeosebi după orhita urliană, în ciroza hepatică prin hiperestrogenie, după tratamente prelungite cu estrogeni sau după radioterapie.

În majoritatea cazurilor, fibroza este progresivă şi ireversibilă. Gonadotropul foliculostimulant se elimină în cantităţi crescute în urină.

Patogenia insuficienţei germinale depinde de forma ei anatomo-clinică. În insuficienţa germinală cu spermatogeneză normală intervine un proces mecanic, obstruant.

În insuficienţa germinală prin a- şi oligospermatogeneză este vorba, în majoritatea cazurilor, de leziuni metabolice şi trofice, de origine testiculară, primară sau secundară, exprimate prin structura liniei seminale şi dinamica ei.

Scanned with OKEN Scanner

În prima categorie, ţesutul germinal dispare (aplazie germinală) sau nu poate evolua după dinamica normală a spermatogenezei, din cauza leziunilor produse în celule de factori abiotrofici, cunoscuţi sau încă necunoscuţi. Probabil că aceştia distrug sau blochează reacţiile enzimatice care intervin în spermatogeneză. Leziunile prin blocare ar pleda pentru această interpretare.

În formele secundare este vorba de acţiunea diverşilor factori asupra sistemului reglator diencefalo-hipofizar, care eliberează gonadotropii necesari troficităţii şi evoluţiei citologice a liniei seminale.

Cercetările au arătat că în acest mecanism intervine şi gonadotropul luteostimulant (*B*), a cărui insuficienţă ar produce leziunile de perifibroză. Testosteronul este necesar pentru întreţinerea membranei peritubulare. Scăderea lui sub anumite limite este urmată de îngroşarea acesteia, cu apariţia de tulburări trofice în epiteliul germinal, conducînd la atrofie sau hipoplazie.

Datele culese prin biopsie testiculară în ultimul deceniu au constituit un aport de mare valoare pentru clarificarea leziunilor şi mecanismului prin care se produce insuficienţa orhitică germinală.

Deşi o serie de aspecte sînt insuficient clarificate, totuşi, pe baza datelor bioptice sintetizate pînă în prezent, se pot face un diagnostic şi un prognostic mai precise şi institui un tratament adecvat.

Tratamentul curativo-profilactic al insuficienţei orhitice germinale este complex.

Profilaxia insuficienţei orhitice germinale constă atît în măsurile ce se iau în vederea evitării producerii infecţiilor care conduc la stenoza căilor spermatice, cît şi în efectuarea unui tratament corect şi la timp al infecţiilor capabile să vatăme troficitatea celulelor seminale (rujeolă, parotidită epidemică, febră tifoidă etc.).

Trebuie să adăugăm de asemenea profilaxia afecţiunilor endocrine, capabile să producă insuficienţa germinală, îndeosebi a celor hipofizare.

Tratamentul curativ trebuie să fie bazat pe ansamblul datelor culese prin examenele clinice şi de laborator, îndeosebi pe spermogramă, biopsie testiculară, dozarea gonadotropilor şi a 17-cetosteroizilor.

Insuficienţa germinală cu spermatogeneză normală va fi tratată chirurgical, prin refacerea legăturii dintre epididim şi canalele deferente. Se va aplica tratamentul fizioterapic şi medicamentos în cazurile de prostatită şi veziculită.

Insuficienţa germinală prin a- sau oligospermatogeneză va fi tratată în ansamblul stării clinice.

Se vor trata tulburările de ordin general, visceropatic, endocrinopatic, nevrotic etc. cu metodele şi procedeele corespunzătoare ale terapeuticii acestor afecţiuni.

În formele cu leziuni primitive testiculare se va recurge la tratamentul cu testosteron, hormon gonadotrop, vitamină E şi fosfor.

Nu avem la îndemînă un tratament eficace al aplaziei sau hipoplaziei germinale. Blocajul spermatogenezei se va trata în legătură cu cauza care l-a provocat. Dacă există o scădere a hormonului gonadotrop, se va încerca tratamentul cu gonadostimulină, în doză de 500—1 000 u., asociată cu fosfor şi vitamină E.

Spermatogeneza anarhică şi fibroza peritubulară se tratează cu doze mari de testosteron, cu oprirea bruscă a tratamentului, aplicînd în acest fel procedeul în resort.

HIPERORHITIA

Spre deosebire de formele clinice ale hipofuncţiei testiculare, sindromul hiperorhitic nu este suficient de bine delimitat nosografic. În această categorie clinică au fost grupate tulburări de cauză şi mecanism diferite, ca: temperamentul hipergenital, manifestările funcţionale paroxistice sau continue ale sexualităţii masculine, hiperandrogenia tumorilor testiculare interstiţiale, pubertatea precoce.

Fără îndoială că în toate aceste sindrome există o hiperfuncţie testiculară, dar poziţia acesteia în complexul simptomatic fundamental al sindromului respectiv este diferită. Chiar din nomenclatura sindromelor citate se constată că într-un caz este vorba de tulburări funcţionale, în altul de tulburări lezional-tumorale. Caracterul lor patologic este de asemenea discutabil, unele din ele fiind simple trăsături de habitus sau de temperament. Tot aşa de discutabilă este încadrarea hiperorhitiei în grupa atît de complexă a pubertăţilor precoce.

Scanned with OKEN Scanner

Din acest ultim punct de vedere este necesar să diferenţiem cazurile la care apar fenomenele de hiperandrogenie precoce, de pubertatea precoce. În primul caz este vorba de apariţia unui număr de semne morfologice şi funcţionale la un organism imatur, în condiţii anarhice, care dezorganizează structura somato-psihică. În aceste cazuri nu putem vorbi de o pubertate precoce, care este caracterizată, nu numai prin semnele unei maturităţi sexuale precoce, dar şi printr-un ansamblu de transformări ale organismului în totalitate, care fac ca această stare să devină ireversibilă.

Sînt cunoscuţi copii cu fenomene de hiperandrogenie care poartă complexul morfofuncţional al sexualizării precoce ca pe un fenomen izolat. Ei apar nu ca nişte puberi precoci, ci ca nişte copii cu organe şi caractere sexuale dezvoltate necorespunzător din punct de vedere cronologic.

Aşa se explică de ce o pubertate de origine centrală neuro-hipofizo-endocrină, care se dezvoltă precoce pe căile puberalizării normale, se diferenţiază de aşa-zisa pubertate precoce produsă de tumorile testiculare, ovariene sau suprarenale. În aceste ultime situaţii, extirparea tumorii este urmată de revenirea la starea infantilă, corespunzătoare vîrstei.

Este deci justificat să vorbim în cazurile de hipersexualizare de origine orhitică de o pseudopubertate precoce.

O delimitare asemănătoare trebuie făcută cu tulburările funcţiei sexuale, în care hipersecreţia orhitică este un factor important, dar nu unicul şi nu totdeauna esenţial. Hiperorhitia continuă şi cea paroxistică aparţin dereglării funcţiei sexuale şi nu simplei hipersecreţii androgene. În aceste cazuri intervin, pe primul plan, tulburările instinctului sexual, dereglarea cortico-subcorticală, stările hipomaniacale, obsesiile sexuale etc.

Rezultatele nesatisfăcătoare ale tratamentului endocrin al acestui tip de tulburări sexuale confirmă acest fel de a vedea.

Este îndreptăţit deci să încadrăm în sindromul hiperorhitic numai acele cazuri în care există o tumoare hiperfuncţională a testiculului sau o hiperplazie difuză orhitică (cu celule Leydig) sau cele în care sînt evidente semnele hormonale ale unei hiperfuncţii orhitice, trădată prin creşterea eliminării urinare de 17-cetosteroizi.

Simptomatologie. Simptomatologia sindromului hiperorhitic astfel delimitat se rezumă la simptomele locale (tumorale) şi la fenomenele de androgenizare morfologică seminală şi funcţională.

Tumorile testiculare interstiţiale cu pseudopubertate precoce sînt rare. Ele reprezintă cel mult 1% din totalul tumorilor orhitice.

Sindromul apare mai frecvent între 2 şi 6 ani.

Semnele locale sînt acelea ale tumorii testiculare, care poate atinge dimensiuni variabile. Ea poate fi difuză, exteriorizîndu-se prin creşterea de volum a testiculului, sau localizată, ducînd la apariţia de noduli. Tumorile sînt totdeauna unilaterale. Ele pot da metastaze, chiar după un număr de ani de la intervenţie, în regiunea inghinală, în oase şi viscere.

În scurt timp de la dezvoltarea tumorii apar semnele maturaţiei sexuale precoce primare şi secundare: creşterea penisului apariţia părului sexual, modificarea vocii, masculinizarea somatică şi neuropsihică, apariţia frecventă a erecţiilor. De regulă spermatogeneza este absentă.

Eliminarea de 17-cetosteroizi este moderată în tumorile interstiţiale. O creştere a hormonului gonadotrop foliculostimulant nu s-a găsit decît excepţional de rar.

În toate cazurile trebuie să facem examenul tractului uro-genital şi să efectuăm o spermogramă şi o biopsie testiculară, care ne dau indicaţii referitoare la apariţia spermatogenezei, la caracterul citofuncţional al liniei seminale şi la diagnosticul de tumoare sau de hiperplazie orhitică.

Apariţia hiperorhitiei în perioada copilăriei şi prepubertăţii tulbură dezvoltarea somatică şi face să apară — în grade diferite de intensitate şi distribuţie — caracterele sexuale secundare.

Evident că dacă procesul apare la adult, aceste fenomene nu mai au o manifestare morfologică.

Semnele morfologice ale hiperorhitiei infantile sînt asemănătoare cu acelea ale pubertăţii: creşterea este frînată, cartilajele de creştere prezintă o slabă activitate, membrele

Scanned with OKEN Scanner

inferioare rămîn scurte, trunchiul creşte disproporţionat, musculatura se dezvoltă excesiv, apare părul atît pe faţă, cît şi în regiunea pubiană şi axilară etc.

În schimb, erotizarea neuropsihică apare într-o măsură necorespunzătoare dezvoltării morfologice sau este absentă.

Printre alte modificări endocrine şi metabolice corelate cu hiperandrogenia precoce trebuie să consemnăm involuţia precoce a timusului, dispariţia creatinei din urină şi scăderea limfocitelor sanguine.

Forme clinice. Formele clinice ar putea fi diferenţiate, după vîrsta bolnavului, în: hiperorhitia copilului, hiperorhitia de pubertate şi hiperorhitia adultului.

Hiperorhitia copilului apare cel mai frecvent între 2 şi 6 ani şi este caracterizată prin grave tulburări de dezvoltare şi prin apariţia pseudopubertăţii precoce.

Hiperorhitia de pubertate apare ca un fenomen trecător conexat cu ansamblul fenomenelor neuro-endocrine ale acestei perioade. În aceste cazuri nu este vorba de un proces tumoral testicular, ci de o hiperandrogenie de sistem, explicabilă, fie printr-o secreţie excesivă de gonadotrop, care stimulează cu intensitate ţesutul interstiţial, fie printr-o reactivitate periferică crescută faţă de hormonul gonadotrop.

Din această cauză, hiperorhitia de pubertate apare mai curînd ca o dereglare a funcţiei sexuale. Hiperandrogenia puberală se poate prelungi şi în adolescenţă şi la începutul perioadei adulte.

Hiperorhitia adultului dă numai tulburări funcţionale, caracterizate prin exagerarea sexualităţii şi a impulsurilor erotice. Ginecomastia se observă în aproximativ 10% din cazuri.

Un loc aparte îl ocupă la adult hiperandrogenia din faza iniţială a andropauzei. Ca şi hiperandrogenia de pubertate, în aceste cazuri apar obsesii şi impulsuri erotice şi instabilitate neuropsihică, care în unele cazuri ating un grad atît de intens, încît dau naştere la conflicte familiale, la delicte de moravuri etc.

Această hiperorhitie de preandropauză sau andropauză incipientă este analogă cu faza hiperfoliculinică a menopauzei.

Nu totdeauna tumorile interstiţiale la adult sînt urmate de o hipererotizare androgenă, iar în 15% din cazuri pot apărea: dispariţia impulsului sexual, atrofie testiculară de partea opusă şi uneori ginecomastie.

Evoluţie. Hiperandrogenia orhitică evoluează progresiv, dacă nu se intervine prin terapia de inhibiţie sau prin extirparea testiculului tumoral.

Diagnosticul diferenţial al unei hiperorhitii tumorale este relativ uşor. Ea trebuie diferenţiată de toate formele pubertăţii precoce de origine neuro-endocrină: encefalopatică, diencefal-hipofizară şi corticosuprarenală.

Prognostic. Într-o hiperandrogenie orhitică, prognosticul depinde, în primul rînd, de natura benignă sau malignă a procesului tumoral. În caz de adenom cu celule Leydig, extirparea rezolvă definitiv problema terapeutică, pe cînd în caz de neoplazie sînt posibile metastaze chiar după 4—5 ani de la extirpare.

Morfopatologia sindromului hiperorhitic este caracterizată prin proliferarea difuză sau adenomatoasă a celulelor Leydig.

Tratament. În hiperorhitia androgenă, tratamentul este chirurgical, de îndată ce se poate diagnostica existenţa unei tumori difuze sau localizate. În hiperorhitia copilului, intervenţia chirurgicală practicată la timp face să dispară semnele sexualizării precoce şi să apară caracterele infantile corespunzătoare vîrstei, parţial sau total, în cel puţin 1/2 din cazuri.

Încercările de tratament al hiperorhitiei funcţionale (fără semne de tumoare), prin extirparea parţială a testiculului, n-a dat rezultatele aşteptate.

Hiperandrogenia orhitică de pubertate sau crizele hipersexuale ale adultului se tratează prin corectarea condiţiilor de viaţă şi prin educaţie, cu eliminarea factorilor erotizanţi, prin practicarea culturii fizice, a sportului şi prin terapia inhibantă (epifiză, calciu bromat, luminal, valeriană şi antitiroidiene).

Scanned with OKEN Scanner

Epifiza se administrează zilnic sau la 2 zile, cîte 2—5 ml (1 ml conţine echivalentul extractiv din 0,05 γ epifiză), în perioade de 20 de zile de tratament şi 10—20 de zile de pauză, timp de 3—6 luni (sau mai mult, dacă este nevoie).

Diiodotirozina se administrează în doze de 0,20 g pe zi, în perioade a 20 de zile de tratament pe lună, asociată zilnic cu 0,02 g de luminal, sau cu 1 g de calciu bromat, sau cu 0,20 g extract de valeriană. Cu acest tratament s-au obţinut rezultate excelente.

OVARUL

NOŢIUNI DE MORFOLOGIE ŞI FIZIOLOGIE

1. *Anatomie.* Ovarele unei femei adulte au forma unor migdale, cu o greutate cuprinsă între 4 şi 8 g. Ele au o consistenţă fermă, coloritul gălbui şi o suprafaţă netedă sau granulată (la femeile mai vîrstnice).

Ovarele sînt situate în micul bazin, de o parte şi de alta a uterului, venind în contact imediat, la polul superior, cu pavilionul trompei. Prezintă cîte un ligament, ataşat de marginea lor anterioară, denumit mezovariu, prin care pătrund vasele şi nervii ovarieni. De uter, ovarele sînt legate prin ligamentul utero-ovarian, iar de pavilionul trompei, prin ligamentul suspensor sau tubo-ovarian.

Ovarul primeşte irigaţia arterială din arterele ovariene, derivate din aortă, şi din ramurile arterei uterine. Arterele pătrund prin hil în medulara ovarului, totuşi un număr de ramuri mici pătrund direct în cortex. În hilul ovarului există un bogat plex venos. Vena ovariană dreaptă se varsă în vena cavă, iar cea stîngă, în vena renală. Limfa colectată din ovar iese din hil prin vasele limfatice şi se varsă în ganglionii limfatici lombari, pre- şi latero-aortici.

Inervaţia ovarului este dată de plexul hipogastric şi este reprezentată îndeosebi de fibre amielinice.

2. *Structura histologică* a ovarului este invariabilă pînă la pubertate. De la pubertate apar modificări lunare, care sînt determinate de maturaţia foliculară, de ovulaţie şi de formarea corpului galben.

Examenul unei secţiuni frontale a întregului ovar ne arată că acesta este format dintr-o pătură periferică — corticala ovarului — care cuprinde 1/2—2/3 din grosimea glandei, şi dintr-o zonă centrală — medulara ovarului.

Unitatea histo-funcţională a ovarului este foliculul. După etapa lui funcţională se disting mai multe categorii de foliculi: primordial, matur şi atretic.

Foliculul primordial este format dintr-un ovul, cu diametrul de 20 microni, înconjurat de un strat de celule turtite sau cuboide, care poartă numele de membrană granuloasă.

Ovulul nou-născutului şi al copilei pînă la pubertate conţine numeroşi foliculi primordiali, al căror număr a fost apreciat între 40 000 şi 400 000.

La pubertate, sub influenţa hormonului gonadotrop foliculostimulant, foliculul primordial începe să se dezvolte, scufundîndu-se în acelaşi timp spre medulară. Ovarul creşte în volum, celulele granulare se înmulţesc şi formează, într-o primă etapă, o masă compactă. În aceasta apare apoi o cavitate plină cu lichid — antrul — iar ovulul este împins excentric şi se înconjură cu cîteva rînduri de celule granulare, care formează ceea ce s-a numit *cumulus oophorus.* În jurul foliculului matur se organizează un strat de celule, formînd teaca internă, care are o mare capacitate reactivă la luteostimulină. În afara tecii interne se găseşte o condensare de celule conjunctive, care formează teaca externă.

Ajuns la deplină dezvoltare, foliculul matur ocupă aproape întreaga grosime a corticalei şi are un diametru de aproape 1 cm. El proemină la suprafaţa ovarului, formînd ceea ce s-a numit stigma. În acest stadiu, foliculul poartă şi numele de folicul De Graaf.

Printr-un proces complex de topire a stigmei, foliculul se rupe în această regiune şi ovulul, care a ajuns prin maturizare la dimensiunea de 100—150 microni, este expulzat împreună cu o coroană radiată, formată dintr-un grup de celule granulare, dispuse în jurul ovulului.

Ovulul suferă apoi (în cele 24 de ore care urmează) procesul de fecundaţie, la nivelul pavilionului tubar, cu migrare în uter în cele 2—3 zile următoare.

Scanned with OKEN Scanner

Nu toţi foliculii primordiali parcurg această etapă; cea mai mare parte degenerează şi devin apoi atretici. Atrezia este caracterizată prin liza ovulului şi a celulelor granulare vecine, cu invazie ulterioară conjunctivă.

În fiecare ciclu, foliculii care au intrat în maturaţie, dar nu ajung la ovulaţie, devin atretici. Un număr din aceştia sînt la originea formaţiunilor chistice din ovar.

Foliculul în care s-a produs ovulaţia normală se transformă în corp galben menstrual sau de sarcină (dacă ovulul a fost fecundat). Formarea corpului galben se datoreşte proliferării celulelor tecii interne, care pătrund în interior, şi a celulelor granularei, care cresc de volum şi se încarcă cu granulaţii lipidice. În acelaşi timp, în interior pătrund vase. Deplina dezvoltare a corpului galben este atinsă la o săptămînă înaintea noului ciclu menstrual.

Dacă nu s-a produs fecundaţia, corpul galben degenerează şi se transformă, în săptămînile sau lunile următoare, într-un corp fibros, denumit *corpus albicans*.

Dacă s-a produs fecundaţia, corpul galben continuă să se dezvolte, atingînd 2—3 cm în diametru. Din a doua jumătate a sarcinii începe să degenereze într-un chip asemănător cu corpul galben menstrual.

În dezvoltarea foliculului ovarian, locul principal îl ocupă ovulul, care străbate ontogenetic, o dată cu foliculul, stadiul de proliferare, de creştere şi de maturaţie. Ovulul este în acelaşi timp purtătorul zestrei cromozomice.

Creşterea foliculului şi a ovulului se face sub acţiunea hormonului gonadotrop foliculostimulant. Prin eliminarea primului corpuscul polar rezultă ovocitul, care intră la rîndul lui în diviziune şi are loc eliminarea celui de-al doilea corpuscul polar. Nu se ştie dacă acest fenomen se produce în momentul ruperii foliculului sau în momentul pătrunderii spermatozoidului.

Ţesutul interstiţial al ovarului se găseşte, atît în corticală, cît şi în medulară. Pe lîngă reţeaua vasculo-conjunctivă, el conţine terminaţii nervoase şi un număr de celule speciale.

În hil se găsesc cuiburi de celule epiteliale încărcate cu granulaţii şi formaţiuni cristaloide, identice cu acelea din celulele Leydig. Ele vin în contact cu terminaţiile nervoase ale fibrelor vegetative. S-a susţinut identitatea lor cu celulele Leydig şi li s-a atribuit calitatea de ţesut endocrin androgen.

În masa ţesutului interstiţial, fibroblastul reprezintă elementul principal. La unele specii se găsesc şi în corticală celule epiteliale încrustate cu granulaţii lipidice.

Endocrinia ovarului intervine în creşterea şi dezvoltarea tractului genital feminin, în apariţia şi menţinerea caracterelor sexuale secundare şi în transformarea pregravidică a endometrului.

Aceste fenomene se datoresc hormonului estrogen şi progesteronului, primul hormon fiind secretat de foliculul De Graaf, iar al doilea de corpul galben. Există şi o secreţie androgenă ovariană, însă în cantităţi mici.

Hormonii estrogeni (fig. 145). Pînă în prezent au fost izolaţi, în sarcină şi în afara sarcinii estrona din urină, α-estradiolul din lichidul folicular şi estriolul din placentă. Înainte de izolarea acestor fracţiuni s-a vorbit de foliculină, care ar corespunde de fapt numai estradiolului. Toţi hormonii citaţi se găsesc în urina femeii gravide.

Hormonii estrogeni, cu excepţia estriolului, se găsesc şi la alte specii. Pe lîngă alţi 5 estrogeni, estrona şi estradiolul au fost izolate din urina de iapă gravidă sau din cea de armăsar.

Ca structură chimică, estrogenii au, în comun cu hormonii steroizi ai corticosuprarenalei şi ai testiculului, nucleul de bază al ciclopentanoperhidrofenantrenului.

Progesteronul este mai apropiat de corticosteroizi şi de androgeni decît de estrogeni.

Estradiolul este cel mai puternic estrogen natural. El este secretat de ovar.

Activitatea estrogenă este foarte inegală: estradiolul este de 10 ori mai activ decît estrona şi de 50 de ori decît estriolul. Esterificarea lor cu acid benzoic sau propionic prelungeşte efectele estrogenice.

Acţiunile fiziologice şi farmacologice ale estrogenilor sînt foarte numeroase, de ordin morfologic, funcţional şi biochimic.

Pe tractul genital feminin au cea mai caracteristică acţiune. Denumirea de estrogeni decurge din capacitatea lor de a produce estrul.

Vaginul şi uterul sînt transformate, sub acţiunea estrogenilor, din organe infantile în organe adulte. Mucoasa vaginului proliferează, straturile superficiale se cornifică. Secreţia vaginală devine acidă şi se dezvoltă o floră acidofilă caracteristică. La pubertate, musculatura sa se dezvoltă şi organul creşte în totalitate.

Uterul suferă un proces asemănător. El creşte şi se diferenţiază în acelaşi timp; sub influenţa estrogenilor, celulele endometriale proliferează, iar sub cea a progesteronului, se transformă glandular; vasele şi musculatura se hiperplaziază şi se hipertrofiază. Contractilitatea uterului este stimulată de estrogeni şi inhibată de progesteron.

Scanned with OKEN Scanner

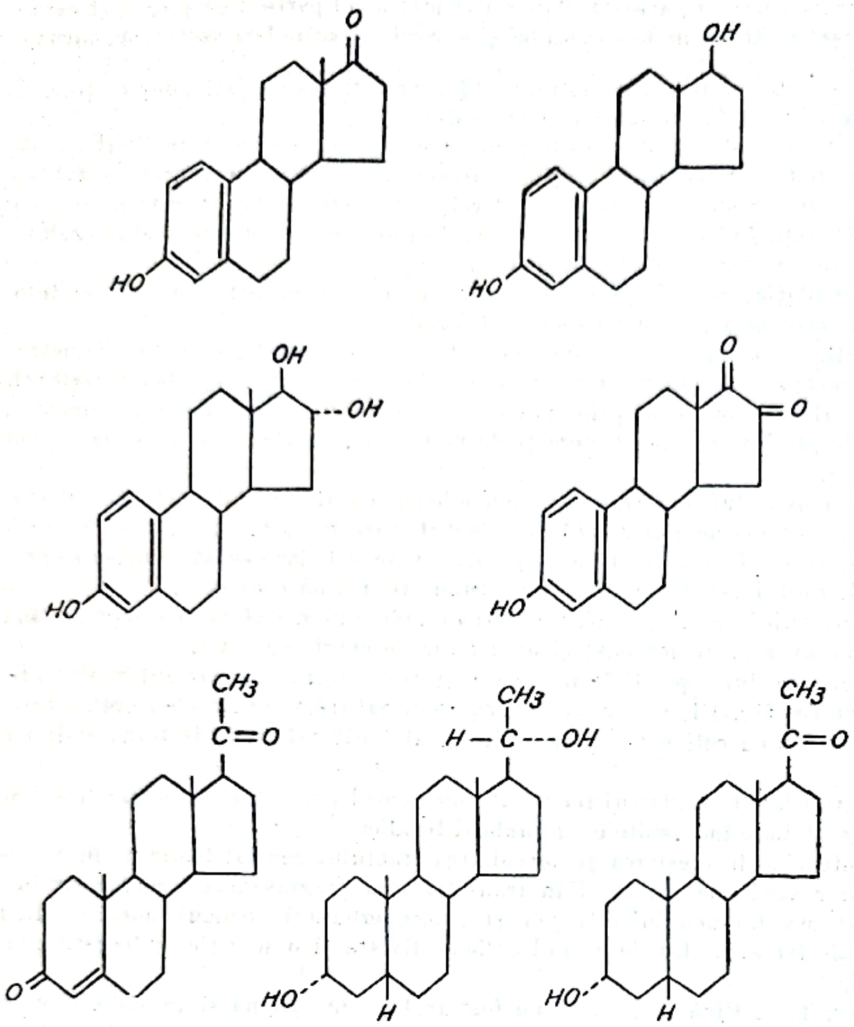


Fig. 145 — Hormonii steroizi izolaţi din ovar şi metaboliţii lor.

În glanda mamară, estrogenii stimulează, în primul rînd, canalele galactofore şi, în al doilea rînd, lobulii. Morfogeneza mamară necesită şi intervenţia progesteronului pentru dezvoltarea acinilor. În această acţiune intervine de asemenea adenohipofiza, prin hormonul lactogenic (mamotrop), într-o corelaţie insuficient clarificată.

Estrogenii intervin şi în secreţia de lapte, ca un factor inhibitor, prin blocarea hormonului lactogenic.

Estrogenii au numeroase acţiuni extragenitale, de ordin morfologic, fiziologic şi metabolic; ei reţin sodiul, fosforul, azotul şi apa, cresc proteinele plasmatice, intervin în troficitatea pielii şi a glandelor anexe, produc vasodilataţie generalizată, mai accentuată în pelvis etc. Foliculina este hipotensivă şi vagotropă. În doze mari, inhibează dezvoltarea cartilajelor de creştere şi grăbeşte osificarea. Deficitul estrogenic poate produce osteoporoza coloanei vertebrale.

Recent s-a constatat cu ajutorul carbonului marcat (C^{14}) că biosinteza estrogenilor se face din acetat şi nu din colesterol (Heard).

În metabolismul estrogenilor, ficatul are un rol hotărîtor, aşa cum au arătat-o cercetările experimentale.

La bolnave cu hepatită epidemică am putut constata apariţia fenomenelor de hiperfoliculinism (datorită inactivării insuficiente a estrogenilor de către ficatul bolnav) şi dispariţia lor prin tratamentul insuficienţei hepatice.

Ficatul intervine în metabolismul estrogenilor şi prin eliminarea lor biliară şi reabsorbţia intestinală. Intervenţia ficatului în metabolismul estrogenilor a căpătat şi un alt aspect prin faptul că 2/3 din estrogenii plasmatici sînt legaţi de proteine; s-a emis ipoteza că această legătură este făcută de ficat. Deci ficatul face, nu numai inactivarea, dar şi activarea lor.

Au fost aduse dovezi experimentale arătînd că este necesară prezenţa vitaminei B pentru inactivarea estrogenilor în ficat şi a acidului folic pentru reactivitatea tractului genital la estrogeni. Recent s-a demonstrat rolul colinei în funcţionarea normală a ovarului, de către Dubnov.

În organism, estrogenii sînt metabolizaţi şi eliminaţi ca substanţe mai puţin active, cum ar fi estrona şi estriolul.

Cantităţile de estrogeni existente în sînge sau eliminate în urină sînt mici. Din această cauză sînt mari dificultăţi pentru punerea lor în evidenţă. În prezent avem la dispoziţie metode biologice, fizice şi chimice pentru titrarea estrogenilor.

Determinarea estrogenilor în sînge este dificilă. Între a 10-a şi a 14-a zi a ciclului s-au găsit cantităţile maxime, aproape 6 γ. Este preferabilă dozarea lor în urină; valorile lor urinare sînt paralele cu cele sanguine, dar nu identice cantitativ.

Eliminarea urinară are un maximum la mijlocul ciclului şi premenstrual. În primul caz, creşterea este datorită activităţii secretoare a foliculului De Graaf, iar în premenstru, această creştere este în relaţie cu intervenţia corpului galben şi a progesteronului, într-un fel insuficient cunoscut.

Cantitatea de estrogen eliminată într-un ciclu a fost apreciată între 1,3 şi 1,67 mg. Media eliminărilor zilnice la femeie este cuprinsă între 5 şi 15 γ, cu maxima între 40 şi 100 γ echivalent estronă în 24 de ore. Noi am găsit, cu metoda biologică a cornificării vaginale, între 60 şi 150 u. ş./l urină.

Estrogenii se găsesc în cantităţi mici la bărbat şi copil. Nou-născutul elimină cantităţi mari în primele zile după naştere. La menopauză, după o fază de eliminare crescută, estrogenii scad foarte mult.

Pe lîngă cei 3 estrogeni detectaţi în urină (estradiolul, estrona şi estriolul), mai rămîne un material extractiv neidentificat, care capătă proprietăţi estrogene prin adăugare de zinc. Aceştia sînt produşii estrogeni de oxidare.

Progesteronul este al doilea hormon secretat de ovar. Ca structură chimică, el face parte din grupa hormonilor sterolici. În această grupă este mai apropiat de testosteron şi de corticoizi, decît de estrogeni.

Progesteronul este hormonul care condiţionează transformarea progestativă a mucoasei uterine şi menţinerea sarcinii pînă la formarea placentei. Sub acţiunea lui, mucoasa uterină, proliferată sub influenţa estrogenilor se transformă pregravidic, avînd o structură caracterizată prin apariţia a numeroşi tubi glandulari endometriali ai fazei secretoare.

În endometrul astfel transformat se depozitează glicogen, glutation şi alte substanţe necesare oului fecundat şi formării placentei. În stroma uterină proliferată apar arteriole spirale.

La sfîrşitul unui ciclu cu ovul nefecundat, secreţia de progesteron scade o dată cu aceea de estrogeni şi apare menstra, prin necroza mucoasei progestative.

În caz de fecundare, progesteronul este necesar oului în stadiile iniţiale de dezvoltare şi în formarea placentei.

Progesteronul este un inhibant al motilităţii uterine. Acţiunea progesteronului pe glanda mamară este condiţionată, ca şi cea pe endometru, de intervenţia prealabilă a estrogenilor. Pe mamela astfel preparată, progesteronul produce dezvoltarea acinilor şi a lobulilor. În această transformare intervine şi adenohipofiza, prin hormonul lactogenic, printr-un mecanism insuficient cunoscut.

Hormonul progestativ are şi o importantă influenţă asupra metabolismului electroliţilor, prin provocarea unei retenţii de apă şi de sodiu. Fenomenul este inversat la animalul întreg sau hipofizectomizat, în schimb apare clar la cel suprarenalectomizat.

Biosinteza progesteronului se face în corpul galben, în corticosuprarenală şi în placentă. Ca substanţe precursoare au fost considerate pînă în prezent colesterolul şi dezoxicorticosteronul. Astfel, la femeia gravidă care a primit colesterol marcat cu deuteriu, s-a izolat din urină pregnandiol marcat.

Administrarea de dezoxicorticosteron la om este urmată de excreţia de pregnandiol. În acest fel se explică şi acţiunea progestativă a acestui hormon.

Progesteronul nu este depozitat nicăieri în organism, fiind rapid metabolizat (este astfel explicabil de ce dispare cu repeziciune după administrare).

Pregnandiolul este metabolitul principal al progesteronului. Pe lîngă acesta, au fost izolaţi din urina femeii gravide pregnanolonul şi alţi 4 stereoizomeri.

Spre deosebire de ce s-a crezut un timp, uterul şi ovarul nu sînt necesare metabolizării progesteronului în pregnandiol sau în pregnanolon. Metaboliţii progesteronului se excretă prin urină şi bilă. S-a presupus că transformarea progesteronului în metaboliţii citaţi s-ar face în ficat, fapt încă nelămurit. În schimb este acceptat că pregnandiolul şi pregnanolonul sînt sulfo-şi glicuronoconjugaţi în ficat.

În perioada postovulatoare s-a găsit în sînge o cantitate de progesteron de 1,7—5,2 γ/ml plasmă. Eliminarea urinară a metaboliţilor progesteronului ajunge la 6 mg în ziua a 21-a a ciclului. Într-un ciclu se elimină între 30 şi 60 mg pregnandiol, iar în perioada maximă secretoare, între 5 şi 10 mg/24 de ore.

Nu există un acord asupra capacităţii androgenosecretoare a ovarului. Arhenoblastoamele sînt tumori ovariene, dezvoltate din resturile embrionare ale epiteliului germinativ. Celulele simpaticotrope Berger din hil şi mezovariu sînt identice (morfologic şi ca reactivitate la gonadotrop) cu celulele Leydig.

Eliminările de androgeni şi de 17-cetosteroizi nu sînt concludente în prezenţa unor suprarenale intacte. Totuşi, unele cercetări experimentale au arătat că ovarul este capabil să secrete androgeni dacă este pus în anumite condiţii. Grefa de ovar în camera anterioară a ochiului împiedică regresiunea tractului genital la şoarecele mascul castrat.

Scanned with OKEN Scanner

Observaţiile noastre clinice ne-au condus de asemenea la concluzia că modificările patologice de tip testoid din ovar, ca: îngroşarea albugineei, hiperplazia tecii interne etc., fac să crească secreţia de androgeni.

Eliminarea urinară de androgeni nu are fluctuaţii în timpul ciclului. Cantitatea eliminată atinge o medie de 42—56 u. androgeni (1 u. =0,1 mg androsteron).

Reglarea funcţiilor ovariene este realizată de sistemul neuro-hipofizo-ovarian. În această linie funcţională, ovarul are rolul de organ receptor de gonadotrop foliculostimulant şi luteinizant.

În perioada infantilă, dezvoltarea foliculului se face în afara stimulului hipofizar. Ovarul infantil nu este reactiv la stimularea gonadotropilor exogeni. Această capacitate reactivă apare la începutul pubertăţii şi coincide cu apariţia de celule epitelioide în teaca internă.

La pubertate, ovarul intră sub controlul funcţional şi trofic al celor 3 hormoni gonadotropi: foliculostimulant, luteostimulant şi lactogenic.

În rezumat: gonadotropul foliculostimulant produce dezvoltarea foliculului şi a ovarului, avînd ca receptor principal celulele granuloase; luteostimulina produce luteinizarea foliculului prin acţiunea exercitată asupra tecii interne şi a celulelor granularei.

Sinergie. Cei 2 gonadotropi produc secreţia de estrogeni, maturaţia şi ovulaţia. Sub acţiunea hormonului lactogenic apare secreţia de progesteron.

Relaţia dintre hipofiză şi ovar nu este unilaterală; la rîndul lui, ovarul influenţează adenohipofiza, aşa cum arată modificările în structura şi funcţia hipofizei după castrare sau după administrarea de estrogeni.

Castrarea este urmată de creşterea în volum a adenohipofizei, de apariţia celulelor de castrare şi de creşterea secreţiei de hormon gonadotrop foliculostimulant şi de scăderea celui luteinizant. În acelaşi timp se produce atrofia tractului genital.

Estrogenii stimulează adenohipofiza în doze mici şi o inhibează în doze mari. Efectul dozelor mari poate fi disociat. Astfel, gonadotropul foliculostimulant este inhibat, iar cel luteinizant este stimulat. Creşterea foliculostimulinei la femeia castrată şi la menopauză este inhibată prin administrarea de estrogeni.

Estrogenii influenţează de asemenea volumul, structura şi funcţia glandelor periferice: în doze mici, ei stimulează, iar în doze mari, inhibează tiroida, produc hipertrofia suprarenalei şi a pancreasului insular, inhibează timusul etc. Relaţia dintre tiroidă şi hormonii ovarieni a condus la elaborarea teoriei antagonismului tireo-ovarian, de către C.I. Parhon.

Progesteronul exercită la rîndul său o inhibiţie asupra hormonilor gonadotropi foliculo- şi luteostimulanţi, aşa cum o arată blocarea exercitată de corpul galben persistent asupra maturaţiei foliculare şi asupra ovulaţiei.

Intervenţia estrogenilor şi a progesteronului asupra hipofizei se face cu participarea centrilor nervoşi. O serie de observaţii clinice şi experimentale susţin intervenţia reglatoare a estrogenilor şi a metaboliţilor lor în secreţia gonadotropilor. Astfel, produşii de oxidare ai estrogenilor descarcă mai mult luteostimulină şi prolactină, în timp ce estrogenii nemodificaţi reduc foliculostimulina, iar în cantităţi mari o inhibează şi, indirect, fac ineficientă acţiunea celorlalte 2 gonadotropine, care nu sînt active decît după ce foliculostimulina a acţionat pe ovar.

În mecanismul interrelaţiei dintre hipofiză şi ovar intervine, ca staţie superioară, hipotalamusul. Amănuntele acestei intervenţii sînt expuse la capitolul referitor la excreţia gonadotropinelor. Centrii hipotalamici hipofizosecretori reacţionează la scăderea estrogenilor în organism, prin stimularea secreţiei gonadotropinelor. Un rol deosebit în acest mecanism îl au unii din estrogenii circulanţi, cum ar fi estrona. Acest mecanism de reglare este încă insuficient cunoscut. În faza luteală, progesteronul împiedică oxidarea estrogenilor şi activează eliminarea lor ca estronă şi ca estriol, prin stimularea conversiunii estradiolului.

Cercetările fiziologilor sovietici au arătat că sistemul nervos intervine în structura şi funcţia ovarelor. Acestea pot fi influenţate de dezechilibrul activităţii nervoase superioare sau prin condiţionare.

Trebuie să amintim că, la rîndul ei, activitatea nervoasă superioară este influenţată de hormonii ovarieni.

Menstruaţia. Complexul funcţional hipotalamo-hipofizo-ovarian intervine în apariţia şi evoluţia menstruaţiei, ovulaţiei şi sarcinii. Desfăşurarea normală a acestora este asigurată în primul rînd de starea normală a sistemului neuro-endocrin citat.

Menstruaţia este expresia uterină a ciclului ovarian, dependent la rîndul lui de hipotalamus şi de adenohipofiză. Sîngerarea uterină este datorită necrozei endometrului, care a suferit stimulul proliferativ şi secretor al estrogenilor şi al progesteronului, cu producerea ulterioară de rupturi vas-

Scanned with OKEN Scanner

culare. Fenomenul se poate produce cu sau fără ovulaţie, astfel încît se poate face diferenţierea în cicluri ovulatoare şi anovulatoare. Această diferenţiere nu este esenţială pentru apariţia menstrei. Mucoasa uterină se necrozează prin brusca scădere a nivelului estrogenilor şi a progesteronului. Persistenţa unuia din cei 2 hormoni împiedică apariţia menstrei.

Faptul este dovedit de blocarea menstrei prin continua administrare de estrogeni sau de progesteron. Denivelarea bruscă hormonală produce: vasoconstricţie cu închiderea arteriolelor, stază, necroză şi sîngerare.

Dacă denivelarea hormonală este bine demonstrată şi acceptată explicativ rămîne neclarificat mecanismul prin care ea produce necroza endometrului şi deci determină apariţia sîngerării menstruale. S-a demonstrat existenţa în sîngele menstrual şi în cel circulant al femeii, în această perioadă, a unei enzime fibrinolitice, legată de o euglobulină.

S-au propus termenii de toxină menstruală sau de necrozină pentru acest tip de substanţe care iau naştere în endometrul necrozat.

Apariţia menstrei este caracterizată prin dispariţia întregului grup de simptome ale perioadei premenstruale. Foarte caracteristice sînt dispariţia iritabilităţii, depresiunii, anxietăţii, durerilor de cap, tensiunii pelvine, compresiunilor uterine etc. Totodată cresc diureza, glicemia, rezistenţa capilară etc.

În faza premenstruală apar o serie de modificări funcţionale şi metabolice caracteristice. Primele au fost în parte citate, iar cele metabolice sînt caracterizate prin: retenţia de apă, clor şi sodiu (şi astfel se produce apariţia edemelor premenstruale), hipoglicemie, creatinurie, vasoconstricţie, fragilitate capilară, congestie mamară cu dureri etc. Aceste modificări pot lua o înfăţişare patologică la un număr de femei. Ansamblul suferinţelor premenstruale este cunoscut de mult sub termenul de *molimen menstrual*.

Ovulaţia este actul final al maturaţiei foliculare, desfăşurate în primele 2 săptămîni ale unui ciclu de 28 de zile, sub acţiunea gonadotropului foliculostimulant. Ea delimitează trecerea la faza luteică, cu apariţia corpului galben. Ovulaţia se produce sub acţiunea combinată a foliculostimulinei şi a luteostimulinei, în special a ultimei.

Într-un ciclu de 28 de zile, ovulaţia are loc cel mai frecvent între a 12-a şi a 14-a zi, cu un cîmp de variaţie cuprins între ziua a 8-a şi a 20-a.

Ovulaţia este însoţită de o serie de fenomene care, cu excepţia durerilor de ovulaţie, sînt datorite progesteronului: creşterea temperaturii, apariţia pregnandiolului în urină, modificările secreţiei cervicale, ale citologiei vaginale şi ale endometrului. Aceste fenomene se găsesc la baza testelor de diagnostic al ovulaţiei şi al formării corpului galben. Dintre aceste teste, cele mai fidele sînt biopsia endometrului şi hipertermia.

Ovulaţia poate apărea şi în absenţa menstrei, în prima etapă a menopauzei, la femeile cu amenoree *post partum* şi la începutul pubertăţii, cînd n-a apărut încă menstruaţia.

Şi situaţia inversă este posibilă: există sîngerări lunare fără ovulaţie. Ciclul anovulator trebuie considerat ca fiziologic la femeile care alăptează, în climacteriul incipient şi în perioada de maturitate, cînd poate apărea în condiţii foarte diferite: obezitate, insuficienţă tiroidiană etc.

Estrogenii administraţi în doze mari şi continuu inhibează de asemenea ovulaţia.

Menopauza este caracterizată prin procesele regresive care apar în ovar şi prin încetarea ciclului menstrual. Menopauza începe între 45 şi 55 de ani, excepţional mai tîrziu. Instalarea menopauzei se poate face uneori brusc, însă de regulă este caracterizată printr-o perioadă de 6—12 luni, uneori de 1—3 ani, în care ciclul devine neregulat, cu menstre, fie reduse, fie hemoragice. Ovarul începe să involueze, aşa cum se vede din pierderea reactivităţii la stimulul gonadotrop, din reducerea volumului şi a vascularizării sale.

Secreţia de estrogeni persistă totuşi, la un nivel scăzut, pînă la 5 γ în 24 de ore. Cercetările noastre ne-au arătat, cu ajutorul testului vaginal, persistenţa secreţiei estrogene pînă la 60—65 de ani. Secreţia de progesteron dispare.

Gonadotropul foliculostimulant creşte în menopauză, cel luteostimulant scade mult. S-a constatat că administrarea de luteostimulină face să dispară valurile de căldură şi, în general, simptomele de castrare.

Sarcina este un fenomen complex, în care ovarul intervine hotărîtor în faza ovulaţiei şi implantării uterine, apoi are un rol mai puţin important, ca o parte într-un sistem de organe care asigură dezvoltarea oului.

Fecundarea oului şi implantarea lui uterină întrerup ciclul utero-ovarian lunar. Corpul galben continuă să secrete, iar endometrul progestativ se transformă într-unul decidual. Chiar înainte de aceste transformări deciduale, oul, în parcursul său tubar şi imediat după penetraţia în uter, suferă primele diviziuni şi se transformă în morulă. Apare apoi la periferie trofoblastul, din care se vor

dezvolta vilozităţile coriale. Din trofoblast, printr-un proces de diferenţiere adecvat va lua naştere placenta.

O dată cu formarea vilozităţilor coriale şi cu constituirea placentei începe activitatea endocrină a acestui organ temporar. Încetul cu încetul, placenta înlocuieşte ovarul. În prima lună a sarcinii şi maximum pînă în luna a doua sau a treia, acesta mai este necesar menţinerii sarcinii, dar după acest interval sarcina poate continua şi în lipsa ovarelor (castrarea în luna a doua sau a treia nu întrerupe sarcina). După o scădere temporară a estrogenilor şi a progesteronului, aceştia revin la cantităţile anterioare şi continuă să crească. În această perioadă, în ovar se produc o serie de modificări regresive: maturaţia foliculară încetează; corpul galben, deşi persistă, începe din luna a treia să prezinte semne de involuţie; gonadotropii hipofizari sînt blocaţi, iar secreţia de progesteron a corpului galben este întreţinută de gonadotropul corionic.

Placenta secretă cantităţi considerabile de estrogeni, de gonadotrop foliculostimulant şi luteostimulant, de progesteron, de corticotrop, de 17-cetosteroizi şi de alţi corticoizi.

Gonadotropii coriali apar în urină din momentul nidaţiei şi al formării vilozităţilor coriale, către a 25-a zi a ciclului în care s-a produs fecundaţia. Ei cresc continuu pînă în luna a doua, atingînd cantitatea de 40 000—200 000 u. ş. în 24 de ore; scad apoi treptat pînă în luna a patra, ajungînd la o eliminare de 5 000—10 000 u. ş. zilnic, şi rămîn în platou, pînă la naştere.

Excreţia urinară a gonadotropilor este paralelă cu aceea din sînge. Ea arată existenţa unor vilozităţi coriale active, fără a indica normalitatea ei topografică şi nici dacă embrionul este viu sau mort.

Secreţia hipofizară de gonadotropi în timpul sarcinii ar fi suspendată, după unii autori, redusă, după alţii, sau crescută (în special luteostimulina). Gonadotropii corionici stimulează secreţia de estrogeni şi de progesteron.

La începutul sarcinii, estradiolul, estrona şi estriolul se elimină în cantităţi mici, apropiate de cele din ciclul menstrual. Între luna a doua şi a treia, estrogenii încep să crească. Acest fenomen coincide cu începutul pantei descendente a gonadotropilor coriali. Creşterea cantităţii de estrogeni este rapidă, ajungînd între luna a treia şi a patra la 40 000—50 000 γ în 24 de ore.

Nu toţi estrogenii cresc în mod egal. Cea mai mare parte a estrogenilor din timpul sarcinii este reprezentată de estriol. De asemenea, eliminarea lor se face aproape în întregime sub o formă conjugată, pînă la începutul naşterii, cînd din nou domină eliminarea de estrogeni neconjugaţi.

În toxemia gravidică, scăderea estrogenilor şi a pregnandiolului, asociată cu creşterea gonadotropilor, constituie un indicator al toxemiei.

Pregnandiolul este excretat în cantităţi depăşind nivelul menstrual între luna a doua şi a treia. Creşterea sa continuă paralel cu a estrogenilor, ajungînd spre sfîrşitul sarcinii la o eliminare de 50—100 mg în 24 de ore. O dată cu naşterea şi cu eliminarea placentei, pregnandiolul dispare din urină.

În timpul sarcinii se produce o creştere a eliminărilor urinare de 17-cetosteroizi şi de corticoizi. Hormonii grupului 17-cetosteroid se elimină în cantităţi crescute, în special în a doua jumătate a sarcinii. Creşterea se datoreşte în special pregnanolonului. În sarcină se elimină în total 19 hormoni 17-cetosteroizi.

Atît glucocorticoizii, cît şi mineralocorticoizii, sînt eliminaţi în cantităţi crescute în urină, în special primii. Glucocorticoizii au variaţii cantitative în decursul sarcinii, variaţii care par a fi paralele, în a doua jumătate a sarcinii, cu creşterea estrogenilor şi a progesteronului. Prima creştere a lor, pînă în luna a treia, nu este corelată cu a celorlalţi hormoni. În sînge s-au găsit 17-hidrocorticosteroizi de 7 ori cantitatea normală, cu revenirea la normal în ziua a şasea de la naştere.

Cercetări recente au pus în evidenţă hormon corticotrop în placenta umană şi de bovine. După unii autori, acest hormon s-ar găsi numai în porţiunea fetală a placentei.

În sarcină se produce de asemenea o creştere a iodului hormonal, probabil prin creşterea secreţiei de hormon tireotrop.

MIJLOACE DE DIAGNOSTIC ÎN PATOLOGIA ENDOCRINĂ A OVARULUI

Ca şi la celelalte glande, ne vom ocupa numai de semeiologia de laborator, în care locul principal îl ocupă dozările de hormoni şi explorarea receptorilor.

Se face o dozare chimică a estrogenilor din urină, cu tehnicile care se bazează pe reacţia Kober. Se foloseşte urina din 24, 48 sau 92 de ore, în care se dozează de regulă estrogenii totali sau separaţi, în formă liberă sau conjugată.

Scanned with OKEN Scanner

Testarea biologică se face prin folosirea testului vaginal la şobolanca adultă castrată şi prin testul ponderal uterin la şobolanca sau şoricioaica impuberă.

Testul biologic este preferabil pentru eliminări mai mici de 500 u. şi cel chimic pentru eliminări care depăşesc această limită.

În dozarea estrogenilor trebuie să ţinem seama de marea variaţie de eliminare în decursul ciclului şi de variaţiile individuale.

Unele metode necesită o hidroliză la cald pentru a pune în libertate estrogenii conjugaţi. În cele mai multe cazuri se produce o pierdere pe parcurs, care reduce exactitatea rezultatelor.

În metoda chimică se utilizează reacţia Kober cu acid fenolsulfuric, care dă o coloraţie roşie cu estronă. Metoda chimică nu este aplicabilă decît în urina femeilor gravide sau în titrările industriale. Recent a fost propusă microdozarea fluorometrică.

Metoda biologică are numeroase variante. Informaţii mai complete sînt date de dozarea fracţiunilor estrogene.

Dintre gonadotropii hipofizari pot fi exploraţi numai foliculostimulina, care poate fi pusă în evidenţă prin acţiunea exercitată asupra ovarului infantil de şoricioaică sau şobolancă.

Gonadotropii coriali pot fi puşi în evidenţă în urină proaspătă sau după precipitare cu alcool sau acetonă. Substanţa este injectată: la broască, în testul spermatogenezei, la şoricioaică sau şobolanca infantilă, urmărindu-se modificările ovariene şi uterine, la şobolan sau şoarece mascul infantil, urmărindu-se modificările prostatice sau seminale.

Progesteronul este evidenţiat prin dozarea pregnandiolului în urină. Se foloseşte metoda gravimetrică, care are mai multe variante. Metoda pentru a fi aplicabilă necesită o eliminare de cel puţin 14 mg pregnandiol în 24 de ore; sub această limită trebuie să ne servim de altă tehnică, cum este aceea de precipitare în mediu acid şi de colorimetrare.

Testele funcţionale sînt bazate pe acţiunea hormonilor sexuali feminini pe receptori.

Testul citovaginal şi biopsia mucoasei uterine sînt cele mai caracteristice din acest punct de vedere.

Citologia vaginală se studiază pe un frotiu de secreţie vaginală (aceasta fiind culeasă din fundul de sac posterior), colorat cu o serie de coloranţi de preferinţă tricromi.

Celulele cornificate indică prezenţa estrogenilor; maximum de cornificare coincide cu ovulaţia; lipsa cornificării şi prezenţa celulelor profunde indică un prag scăzut estrogen.

Sub acţiunea progesteronului se produc de asemenea modificări caracteristice în citologia vaginală. Scăderea cornificării, aglutinarea celulelor cornificate, cutarea şi răsucirea lor sînt datorite progesteronului.

Frotiul vaginal nu are valoare de diagnostic decît dacă este repetat, în cursul unui ciclu, după unii autori, chiar zilnic. Noi recoltăm probe în 2—3 zile consecutiv, în perioada foliculară şi în cea luteală, precum şi în momentele de viraj funcţional (ziua a 14-a şi a 21-a).

Biopsia endometrului este făcută în special pentru a evidenţia transformarea progestativă. În fragmentul de mucoasă se observă transformarea secretoare, apariţia glicogenului şi a mucinei.

Biopsia endometrială ne informează de asemenea asupra intensităţii procesului proliferativ estrogen. Se recomandă practicarea biopsiei în primele 12—18 ore de la începutul menstrei, pentru a putea face descrierea unui ciclu ovulator sau anovulator. Evident că biopsia se poate practica şi în altă etapă a ciclului, atunci cînd se urmăreşte elucidarea altor probleme.

Testul hipertermiei progesteronice. Creşterea temperaturii la mijlocul ciclului coincide aproximativ cu ovulaţia, cu formarea corpului galben şi cu apariţia în circulaţie a progesteronului.

Este de reţinut că hipertermia poate apărea şi fără ovulaţie, prin formarea unui corp galben atretic.

În testul termic sînt necesare o serie de precauţii: să se constate absenţa infecţiilor şi a oboselii, să se facă măsurarea temperaturii rectal, dimineaţa, în repaus, cu repetarea măsurătorii în 2—3 cicluri consecutive.

În literatură au fost comunicate diverse observaţii, care arată valoarea practică a testului termic în diagnosticul ciclurilor anovulatoare şi al formării corpului galben, obţinînd şi o indicaţie a tonusului său funcţional.

În unele cazuri dificile este necesar să folosim mai multe teste de punere în evidenţă a secreţiei de progesteron (spre exemplu testul termic + biopsia de endometru + dozarea pregnandiolului în urină).

Nu trebuie minimalizat examenul ginecologic, care poate da informaţii de mare utilitate, datorită relaţiei care există între hormonii ovarieni şi troficitatea tractului genital. Volumul uterului şi consistenţa sa, luciul şi granulaţia mucoasei vaginale, sînt buni indicatori ai nivelului estrogenilor.

Scanned with OKEN Scanner

PATOLOGIA OVARULUI

Patologia ovariană este unul din capitolele cele mai dificile ale endocrinologiei clinice. Dacă în descrierea patologiei celorlalte glande endocrine există o identitate sau mici deosebiri de la un autor la altul, în izolarea şi descrierea diverselor forme clinice, în ovariopatii găsim o situaţie deosebită.

Acest fenomen se datoreşte, pe de o parte, persistenţei punctului de vedere ginecologic şi simptomatic în nosografia sindromelor ovariene, iar pe de altă parte, adaptării de noi criterii de clasificare, bazate pe variaţiile cantitative ale hormonilor ovarieni.

În prima situaţie domină categoriile clinice caracterizate în primul rînd prin tulburările menstruale, ca: amenoreea, oligomenoreea, meno-metroragiile etc. Fără a contesta importanţa acestora pentru diagnosticul şi tratamentul unor ovariopatii, trebuie să acceptăm, conform cu realitatea clinică, că în aceste cazuri ovarul intervine ca o staţie într-un lanţ patologic foarte complex, în care locul principal îl pot ocupa: sistemul nervos central, o afecţiune viscerală sau un proces abiotrofic uterin.

În numeroase cazuri, tulburările menstruale au valoarea unui simptom în cadrul unei boli generale, în care ovarul este interesat alături de numeroase alte organe.

Adoptarea criteriului hormonal în nosografia ovariopatiilor constituie un progres, pentru că pune la baza clasificării un criteriu patogenic funcţional.

Totuşi, nici adoptarea exclusivă a acestui punct de vedere nu rezolvă mulţumitor patografia ovariană, datorită cunoştinţelor noastre insuficiente în hormonologia clinică şi dificultăţilor tehnice care le întîmpinăm în determinările hormonilor în sînge şi urină.

Pe de altă parte, adoptarea criteriului hormonal izolat accentuează şi mai mult aspectul localist al clasificării endocrinopatiilor, în care totul pare a se reduce la un minus sau plus de hormoni, făcîndu-se abstracţie de mecanismele de reglare periferice şi mai ales centrale, care intervin în activitatea oricărui hormon.

Aceste motive ne îndreptăţesc să adoptăm în patografia ovariopatiilor criteriul practicii clinice, coroborat cu datele anatomopatologice şi fiziopatologice endocrine ovariene.

Adoptînd acest punct de vedere se poate constata că patologia ovarului se exprimă clinic totdeauna prin simptome menstruale, însoţite de modificări morfologice, congenitale sau dobîndite ale tractului genital şi de tulburări trofice şi funcţionale în restul organismului.

La rîndul lui, acest complex simptomatic poate apărea la o femeie în diferite perioade; factorul de vîrstă colorează tabloul clinic cu elemente noi şi îi dă o individualitate proprie, aşa cum se vede îndeosebi la pubertate şi menopauză.

Trebuie să ţinem seama, ca şi la testicul, de funcţia germinală a ovarului care este indisolubil legată de cea endocrină. Problema sterilităţii ovariene (de origine ovariană) îşi găseşte locul pe deplin justificat în nosografia ovariopatiilor.

În sfîrşit, un loc minimalizat uneori în descrierile clinice îl ocupă patologia ovariană asociată cu distrofiile de creştere. Este evident că în capitolul bolilor ovarului vor fi cuprinse numai acele forme în care punctul de plecare al sindromului este ovarian. În cazurile cu interesare a sistemului reglator al procesului de maturaţie sexuală este vorba de o patologie care îşi are locul în capitolele care tratează endocrinopatiile de sistem.

AGENEZIA OVARIANĂ
(sindromul Turner-Şereşevski, sindromul Bonnevie-Ulbrich-Turner)

Este o formă de anovarie congenitală, care se deosebeşte de castrarea prepuberală prin originea intrauterină a sindromului şi prin absenţa excesului de dezvoltare în înălţime, atît de caracteristic primului sindrom.

Şereşevski a semnalat, în 1925, coexistenţa anovariei primare, cu o înălţime mică şi cu gît palmat. În 1938, Turner semnalează un număr de cazuri cu simptome asemănătoare, îndeosebi deficitul statural, infantilismul sexual şi agenezia ovariană.

Cercetările referitoare la caracterul malformaţiilor observate în restul organismului la aceste bolnave, îndeosebi a gîtului palmat, au constituit obiectul unor intense cercetări.

Simptomatologie. Agenezia ovariană este caracterizată printr-o simptomatologie care poate fi sistematizată în: leziuni atrofice ale tractului genital, infantilism sexual, un nanism moderat, malformaţii diverse şi un dishormonism sexual. Bolnavele sînt amenoreice.

Agenezia ovariană nu se poate pune în evidenţă decît prin laparotomie exploratoare sau necropsie.

Patologia de creştere este bine reprezentată. Bolnavele sînt în majoritatea cazurilor pitice, foarte rareori au înălţime normală sau chiar crescută. Cartilajele de conjugare rămîn deschise, deşi creşterea în înălţime nu se produce. Este vorba în aceste cazuri de o scădere a hormonului de creştere hipofizar sau de o anomalie congenitală de reactivitate a ţesuturilor periferice la acest hormon.

Bolnavele cu agenezie ovariană au un număr de malformaţii somatice: gîtul palmat sau înaripat (fig. 146), care le dă un profil de sfinx, *cubitus valgus*, stenoză aortică, malformaţii cardiace, surditate etc.

Aceste leziuni congenitale se situează în aceeaşi categorie patogenică cu agenezia ovariană.

Sistemul endocrin este interesat de asemenea, aşa cum o arată existenţa unei hipotiroidii moderate, scăderea 17-cetosteroizilor urinari şi a estrogenilor şi creşterea hormonului gonadotrop foliculostimulant.

Acest ultim fenomen serveşte la diagnosticul diferenţial cu nanismul şi cu infantilismul hipofizar.

Fig. 146 — Aspectul somatic al unei bolnave cu sindrom Turner-Şereşevski, în vîrstă de 6 ani. (Col. Inst. Endocr.)

Evoluţia sindromului Turner-Şereşevski are caracterele afecţiunilor congenitale. Nu există posibilitatea unei remisiuni spontane.

Etiologia este necunoscută. Se admite acţiunea factorilor morbizi în perioada embriogenezei ovarului şi a tractului genital.

Patogenia acestui sindrom a suferit o reconsiderare integrală de cînd s-a constatat că bolnavele au sex masculin, rudimentul de ovar fiind în realitate un rudiment de testicul. Nedezvoltarea gonadei masculine în perioada care precedă formarea tractului genital face ca embrionul să se dezvolte ca organism femel.

Diagnosticul sindromului este mai uşor la pubertate sau la maturitate decît în perioada copilăriei. În prima eventualitate apar toate semnele caracteristice ale sindromului, iar în cea de-a doua, ne ajută la diagnosticul pozitiv: o înălţime mică, gîtul palmat, asociat sau nu cu alte anomalii, şi creşterea gonadotropului în urină.

Tratament. Recurgem la terapia de substituţie, care urmăreşte corectarea deficitului de creştere şi a infantilismului sexual.

Se recurge la administrarea îndelungată de estrogeni sau de stilbeni, după schema dată la sindromul de castrare. Tratamentul cu estrogeni trebuie aplicat cîte 20 de zile pe lună.

Schemele de tratament diferă după intenţia de a obţine un ciclu sau numai o dezvoltare vegetativă. Pentru stimularea creşterii se va recurge la doze mici de tiroidă, 0,01—0,02 g zilnic, timp de 4—5 zile pe săptămînă, şi la testosteron, de preferinţă sub formă de metiltestosteron, administrat perlingual, cîte 5 mg pe zi.

ANOVARIA PREPUBERALĂ
(eunuchismul feminin, castrarea ovariană prepuberală)

Este un sindrom mai rar decît eunuchismul masculin. Anovaria prepuberală se caracterizează prin absenţa congenitală sau dobîndită a ovarelor, prin nedezvoltarea sau regresiunea caracterelor sexuale primare şi secundare, prin dezvoltarea dizarmonică în formele prepuberale şi puberale, şi prin sterilitate şi insuficienţă sexuală.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul poate apărea la orice vîrstă, dar frecvenţa lui este mai mare la pubertate în formele congenitale şi la vîrsta adultă în formele care iau naştere prin castrare.

Izolarea hormonilor ovarieni şi cunoaşterea mai precisă a fiziologiei ovarului şi a urmărilor extirpării lui au redus considerabil numărul femeilor castrate, în comparaţie cu perioada precedentă anilor 1920—1930.

Castrarea ovariană prepuberală sau puberală este astăzi o raritate. De obicei, procesele tumorale ale acestei vîrste impun numai extirparea unilaterală.

La diverse populaţii sau secte se mai practică şi astăzi castrarea prepuberală.

Anovaria poate fi de origine congenitală. Aceste cazuri sînt cunoscute astăzi sub numele de sindromul Turner-Şereşevski, care se poate însoţi de eunuchism sau de infantilism. Această formă clinică a anovariei trebuie încadrată în eunuchismul feminin.

Simptomatologie. Anovaria prepuberală este caracterizată prin intensitatea infantilismului sexual şi a tulburărilor de dezvoltare.

Infantilismul sexual este exprimat prin lipsa de maturaţie a organelor sexuale. Vulva păstrează poziţia infantilă. Vaginul, uterul şi trompele rămîn infantile; modificările ciclice ale mucoasei uterine şi vaginale nu se produc; menstruaţia nu apare.

Caracterele sexuale secundare nu apar în perioada maturaţiei sexuale. Nu se dezvoltă părul pubian şi axilar.

Glanda mamară nu suferă transformarea morfologică de pubertate; ţesutul mamar, areola şi mamelonul rămîn cu caractere infantile. Femeile sînt sterile şi prezintă insuficienţă sexuală.

Dezvoltarea corporală este adînc tulburată în anovaria prepuberală. Se produce o creştere dizarmonică, cu preponderenţa dimensiunilor longitudinale asupra celor transversale. Modificările somatice sînt aceleaşi ca în sindromul de anorhitie prepuberală (eunuchismul masculin).

În eunuchismul feminin se pot găsi, pe lîngă semnele dizarmoniei de creştere somatică, o dezvoltare mai accentuată a musculaturii şi uneori o adipozitate în regiunea subombilicală, bazin şi coapse. Din acest ultim punct de vedere trebuie să reţinem existenţa unui eunuchism slab şi a unuia cu obezitate în grade diferite de intensitate.

Modificările trofice ale pielii şi ţesutului subcutanat sînt asemănătoare cu acelea descrise în sindromul anorhitic. Se poate spune acelaşi lucru şi despre tulburările endocrine corelate şi despre cele viscerale.

Evoluţie. Linia evolutivă a sindromului este de ordin distrofic. Aceşti bolnavi au o rezistenţă redusă la factorii şi condiţiile patogene de viaţă şi o eficienţă biologică şi socială redusă. Ei prezintă fenomene de îmbătrînire precoce.

Formele clinice ale eunuchismului feminin pot fi asemănătoare cu cele ale eunuchismului masculin. Forma simplă şi cea lipodistrofică sînt mai frecvente la femei, în raport cu forma gigantoidă.

Un loc deosebit îl ocupă eunuchismul prin aplazie congenitală din sindromul Turner-Şereşevski. În aceste cazuri lipseşte excesul de dezvoltare în înălţime.

Există şi cazuri de eunuchism frust, în care întreg tabloul simptomatic este atenuat.

Diagnosticul eunuchismului feminin nu prezintă dificultăţi. Diagnosticul etiologic nu constituie de asemenea o problemă în anovaria prin castrare.

În cazurile cu aplazie ovariană, laparotomia exploratoare este un mijloc pe care l-am utilizat deseori pentru precizarea diagnosticului.

Determinarea hormonului gonadotrop urinar constituie şi ea un preţios mijloc de diagnostic al anovariei prin aplazie. Eliminarea acestui hormon este crescută în anovaria aplazică sau de castraţie.

Prognosticul eunuchismului feminin este bun în ceea ce priveşte viaţa bolnavei; el poate fi întunecat de bolile asociate sau de slaba rezistenţă la infecţiile obişnuite.

Scanned with OKEN Scanner

Etiologia este multiplă. Anovaria poate fi provocată prin intervenţie operatoare, prin radioterapie sau prin aplazie congenitală, provocată la rîndul ei de acţiunea diverşilor factori, activi în perioada intrauterină.

Castrarea ovariană prepuberală terapeutică este foarte rară şi se practică numai pentru tumorile ovariene.

Patogenia eunuchismului feminin este relativ simplă. Este clar că sindromul este realizat prin lipsa hormonilor ovarieni şi prin secreţia reactivă hipofizară gonadotropă în exces, cu participarea variabilă a glandelor endocrine periferice.

Lipsa hormonilor sexuali feminini explică nedezvoltarea tractului genital şi a caracterelor sexuale secundare; defrenarea hipofizară explică excesul de creştere în înălţime şi dizarmonia somatică; intervenţia corelativă a glandelor periferice explică o serie de simptome de ordin trofic şi funcţional, cum ar fi obezitatea, distrofia cutanată şi articulară, astenia etc. În aceste tulburări, un loc central îl ocupă patologia tiroidei şi a suprarenalei.

Absenţa hormonilor sexuali modifică reactivitatea şi troficitatea centrilor nervoşi. Activitatea nervoasă superioară prezintă modificări de tipul descris în eunuchismul masculin.

Tratamentul eunuchismului feminin se face cu foliculină şi progesteron. Implantele de ovar au efecte trecătoare şi de slabă intensitate, în raport cu masivitatea deficitului, care trebuie compensat.

Nu toate simptomele eunuchismului pot fi influenţate în mod egal de tratamentul hormonal. Astfel, creşterea dizarmonică poate fi redusă sau oprită numai printr-un tratament aplicat în perioada de creştere, pînă la 17—20 de ani, atît timp cît cartilajele de creştere sînt deschise. După acest termen este evident că distrofia de creştere nu mai poate fi influenţată, în schimb vom reuşi să corectăm tulburările trofice şi funcţionale, iar în unele cazuri se poate obţine dezvoltarea tractului genital şi apariţia caracterelor sexuale secundare. Pentru această ultimă eventualitate este necesar un tratament îndelungat de restructurare morfo-funcţională şi de întreţinere ulterioară.

Postpuberal, creşterea defectuoasă nu se mai poate corecta. Tratamentul urmăreşte reapariţia eventuală a unui ciclu prin doze adecvate şi mai ales combaterea sindromului neuro-vegetativ şi trofic al castrării.

Recomandăm administrarea în serii de 20—30 mg (200 000—300 000 u.) estradiol, în doze de 5 mg, la 3—4 zile, urmate imediat de administrarea de 30—40 mg progesteron, în doze zilnice de 10—20 mg, cu pauză de 10—12 zile, după care se reia tratamentul.

Se continuă în acest fel timp de 6—12 luni şi mai mult, pînă se obţine rezultatul dorit. Tratamentul trebuie făcut sub control clinic şi ginecologic.

Estradiolul poate fi administrat şi în suspensie de cristale a 50 mg la 2 luni sau prin implante de 100 mg la 4—6 luni. Prima formă este de preferat.

O dată cu blocarea creşterii dizarmonice, cu apariţia caracterelor sexuale şi cu dezvoltarea tractului, în eventualitatea unui ciclu menstrual se va încerca un tratament cu hormonii citaţi, reduşi cantitativ la jumătate din doza iniţială.

Se recomandă tratarea paralelă a tulburărilor endocrine şi viscerale corelate sau asociate.

Tiroida va fi administrată sub formă de tiroxină 1 mg sau drajeuri de pulbere de tiroidă, cîte 0,02—0,10 g zilnic, timp de 4—5 zile pe săptămînă. Administrarea de tiroidă va fi controlată prin examenul clinic şi prin metabolismul bazal. Apariţia semnelor de hipertiroidizare medicamentoasă ne obligă să întrerupem tratamentul şi să-l reluăm cu doze reduse la jumătate.

Se vor administra preparate de corticosuprarenală (dezoxicorticosteron, cortizon) dacă există semne de insuficienţă suprarenală: fatigabilitate excesivă, anorexie şi stare caşectoidă.

Pentru corectarea tulburărilor neuro-psihice şi vegetative se vor administra preparate de fosfor, acid glutamic, bromuri, valeriană etc.

Scanned with OKEN Scanner

Se vor aplica de asemenea balneo-climatoterapia şi cultura fizică. Nu există indicaţii speciale pentru regimul alimentar, cu excepţia stărilor de obezitate sau de caşexie.

Regimul de viaţă trebuie adaptat la condiţia biologică a acestor bolnave. Alegerea unei profesiuni corespunzătoare, cu aplicarea unor măsuri de protecţie, cît şi psihoterapia, corectează complexul lor de inferioritate.

ANOVARIA POSTPUBERALĂ
(eunuchismul feminin postpuberal, insuficienţa estrogenă postpuberală)

Castrarea ovariană bilaterală este practicată în procesele tumorale, inflamatoare şi uneori în sarcina extrauterină. Sînt cazuri în care extirparea ovarelor s-a făcut în 2 timpi, pentru motive diferite, realizîndu-se în cele din urmă o anovarie.

Este interesant de reţinut faptul că în 50% din cazuri există ovare supranumerare sau resturi de ovar, care se hipertrofiază compensator. Aşa se explică observaţiile paradoxale de femei cu ovariectomie bilaterală, care au rămas gravide sau au continuat să aibă menstre.

Progresele făcute în fiziologia şi fiziopatologia ovarului au impus o atitudine conservatoare în chirurgia utero-ovariană şi au limitat riguros castrarea bilaterală. Începînd din perioada 1930—1935 s-a produs o scădere progresivă a numărului de femei castrate.

Castraţia ovariană bilaterală trebuie considerată ca o mutilare care privează femeia de funcţiile cele mai caracteristice feminine: ciclul utero-ovarian şi maternitatea (sarcina şi alăptarea).

În mod greşit s-a echivalat castrarea ovariană cu o menopauză artificială. Castrarea ovariană este un sindrom endocrin, caracterizat prin apariţia semnelor de insuficienţă gonadică în perioada adultă. Menopauza este o perioadă obligatorie în viaţa femeii, care parcurge trecerea de la vîrsta adultă la bătrîneţe. Menopauza încheie perioada sexuală matură din viaţa femeii şi pregăteşte perioada de îmbătrînire.

Sindromul de castrare este un sindrom endocrin produs prin eliminarea brutală din organism a unei glande cu secreţie internă, în timp ce menopauza exprimă un proces ce prezintă un caracter de sistem, care se desfăşoară în timp de cîţiva ani.

Simptomatologie. Simptomele castrării ovariene sînt foarte caracteristice; în primul rînd dispare ciclul menstrual, femeia devine amenoreică, acesta fiind primul simptom care alimentează în permanenţă complexul de inferioritate al acestor bolnave.

În lunile care urmează castrării apar treptat fenomene regresive în tractul genital: uterul se atrofiază (mucoasa şi musculatura), vaginul devine hipotrofic, pereţii săi îşi pierd elasticitatea, apar zone stenozate, mucoasa se atrofiază. Epiteliul vaginal este format numai din celule profunde; el îşi pierde stratificarea şi glicogenul intracelular. În frotiul vaginal predomină celulele profunde şi polinucleare şi dispar celulele eozinofile. Secreţiile vaginale scad, pH-ul devine alcalin.

În decursul anilor următori castrării, dacă nu s-a făcut nici un tratament hormonal de substituire, poate apărea o scleroză atrofică vulvo-vaginală, cu zone hiperkeratinizate de tip leucoplazic.

Ansamblul modificărilor trofice vulvo-vaginale face să apară un prurit, care provoacă sau agravează dezechilibrul neuro-psihic al acestor bolnave.

Modificări asemănătoare se produc şi în organele şi ţesuturile purtătoare ale caracterelor sexuale secundare: mamela devine flască, scade de volum, ţesutul glandular se atrofiază şi este înlocuit cu grăsime; mamelonul se depigmentează. Părul axilar şi pubian îşi pierde ondulaţia caracteristică, devine din ce în ce mai subţire şi mai rar.

Foarte discutată este problema conservării sau dispariţiei impulsurilor sexuale; acestea, după unii autori, nu ar fi abolite decît la 1/5 din cazuri.

Este evident că în interpretarea acestui fenomen trebuie să ţinem seama de existenţa resturilor de ţesut ovarian sau a glandelor supranumerare, de rezecţia sau pre-

Scanned with OKEN Scanner

zenţa uterului, de intervenţia masivă în erotizare a sistemului nervos, a factorilor psihici şi sociali.

Trebuie să amintim că într-un număr de cazuri s-a observat apariţia semnelor de virilism.

Castrarea este urmată de ruperea raportului funcţional dintre hipofiza gonadotropă şi ovar. Cantitatea de gonadotrop foliculostimulant creşte în sînge şi în urină.

Eliminarea urinară de gonadotrop foliculostimulant este precoce şi constantă.

Excreţia substanţelor estrogene în urină scade sub 15—20 u.ş.$^0/_{00}$, care poate fi considerată ca cifră ce exprimă o eliminare de estrogeni prin compensaţie sau o eliminare a celor de origine alimentară. Existenţa în urină a unor cantităţi ce depăşesc 50—100 u.ş.$^0/_{00}$ este un indicator cert de castrare incompletă sau de ovare supranumerare. Trebuie să adăugăm, ca un factor posibil de eroare, administrarea de foliculină în cele 24 de ore care au precedat titrarea hormonală.

În foarte rare cazuri, castrarea nu este urmată de modificări ale activităţii nervoase superioare. De regulă, intensitatea procesului de inhibiţie creşte, femeile prezintă o gamă variată de stări melancolice, complexe de inferioritate, instabilitate emotivă, scădere a memoriei şi a capacităţii de muncă. Aceste tulburări sînt accentuate de factorii familiali, conjugali şi sociali, care interferează sindromul neuro-psihic de castrare şi îl agravează, conducînd la conflicte în domeniile citate.

Curînd după castrare apar de asemenea tulburări vegetative, îndeosebi vasomotoare: valuri de căldură, transpiraţii profuze, frisoane, cefalee fugace etc.

Tulburările vasomotoare sînt asemănătoare cu cele observate în menopauză. Ele nu sînt obligatorii după ovariectomie. Apariţia şi intensitatea lor sînt în legătură cu gradul de insuficienţă hormonală, cu tipul de sistem nervos şi cu starea funcţională a celorlalte glande endocrine.

Am observat că tulburările vasomotoare sînt mult mai intense la femeile hiperexcitabile, care au de asemenea o instabilitate vegetativă şi hipertiroidism sau spasmofilie. În schimb, aceste tulburări sînt foarte atenuate sau lipsesc la femeile flegmatice, care pot prezenta şi o hipotiroidie.

Castrarea este urmată de tulburări metabolice şi trofice, nu numai în tractul genital şi anexe, dar şi în restul organismului.

Perturbarea metabolismului lipidic pare a fi cea mai frecventă, avînd drept consecinţă apariţia obezităţii.

O altă tulburare trofică întîlnită la femeile castrate este artroza, care cuprinde de preferinţă articulaţiile mici ale extremităţilor şi coloana vertebrală. Frecvenţa artrozei de castrare a făcut pe unii autori (C.I. Parhon), să vorbească despre un reumatism ovarian.

După observaţiile noastre personale, acest sindrom artrozic apare la femeile purtătoare ale unei infecţii de focar sau în legătură cu artralgii anterioare castrării.

În unele cazuri, tulburările trofice nu se limitează la articulaţii. S-au observat decalcificări variabile ca întindere, îndeosebi în coloana vertebrală lombară. În aceste cazuri se poate vorbi despre osteopatia ovariană dureroasă.

Sindromul dureros periarticular şi osteopatic cuprinde şi părţile moi, ţesutul conjuntiv şi musculatura.

Castrarea poate fi urmată de apariţia unor sindrome endocrine bine individualizate, ca: acromegalia, hipertiroidia benignă, hipertiroidia exoftalmică, hipercorticosuprarenalismul etc.

Cea mai frecventă complicaţie endocrină a castrării ovariene este hipertiroidia.

Formele clinice ale sindromului de castrare se pot deosebi după predominanţa simptomelor lipodistrofice, reumatice şi psihopatice. Recunoaşterea acestor forme clinice ne ajută

la stabilirea unui prognostic şi diagnostic mai precis şi la administrarea unei medicaţii adaptate la particularităţile cazului.

Evoluţia sindromului de castrare este cronică. În primele luni şi în primii 2—3 ani care urmează extirpării ovarelor apar şi domină simptomele de insuficienţă ovariană, iar în a doua perioadă apar şi domină tulburările metabolice, trofice şi de corelaţie neuro-endocrină.

Diagnosticul anovariei prin castrare nu prezintă nici o dificultate, el fiind pus pe baza anamnezei.

Prognosticul sindromului de castrare, chiar fără complicaţii sau boli asociate, este rezervat, din cauza dezechilibrului neuro-endocrin complex.

Anovaria nu ameninţă existenţa. În schimb, diversele complicaţii şi tulburări trofice pot crea invalidităţi şi pot scădea capacitatea de rezistenţă a organismului.

Fără nici o îndoială că anovaria produce o îmbătrînire precoce şi rapidă. Anovaria scurtează astfel durata vieţii.

Marile posibilităţi ale hormonoterapiei moderne ne îngăduie să corectăm cea mai mare parte a fenomenelor de anovarie, însă acest lucru nu schimbă prea mult caracterul ei de gravitate.

După Maranon, intensitatea tulburărilor anovariei poate fi determinată de următorii factori: castrarea în vecinătatea menopauzei este caracterizată prin tulburări uneori intense, dar de mai scurtă durată; cu cît ovarele au funcţionat anterior mai normal, cu atît tulburările sînt mai accentuate; fenomenele de castrare sînt mai intense la bolnavele cu stări endocrinopatice (hipertiroidie etc.). În sfîrşit, prognosticul va fi interesat de gradul de încărcare morbidă nervoasă, congenitală sau dobîndită.

Etiologia anovariei de castrare trebuie căutată în indicaţia chirurgicală sau roentgenterapică pe care o face medicul, în legătură cu diverse afecţiuni care interesează aparatul genital al femeii.

Printre cauzele cele mai frecvente ale indicaţiei operatoare, care au rămas valabile şi astăzi, sînt tumorile ovariene maligne sau chiar cele benigne, dacă sînt urmate de tulburări secundare mecanice, trofice sau endocrine (chistul ovarian cu fenomene de vecinătate etc.).

Patogenia sindromului de castrare ovariană este astăzi clarificată în cea mai mare parte prin cunoaşterea fiziologiei ovarului şi îndeosebi a hormonilor estrogeni şi a progesteronului.

Prin extirparea ovarului se produce în organismul femeii o scădere rapidă a hormonilor ovarieni. Încetul cu încetul, cantităţile reduse de hormoni fixaţi în ţesuturile periferice scad, apărînd în acelaşi timp fenomenele de carenţă hormonală şi de compensaţie.

Situaţia poate fi considerată în felul următor: toate fenomenele abiotrofice, morfologice şi funcţionale care se produc în tractul genital şi în anexele sale sînt datorite carenţei de hormoni ovarieni (foliculină şi progesteron). În acelaşi fel trebuie explicate toate tulburările nervoase şi psihice legate de activitatea sexuală.

Acest prim mănunchi de tulburări sînt explicabile prin lipsa acţiunii specifice a hormonilor ovarieni asupra organelor genitale, asupra ţesuturilor purtătoare ale caracterelor sexuale secundare şi asupra centrilor nervoşi care intervin în funcţia sexuală, înţeleasă în toată complexitatea ei (centri corticali, subcorticali, bulbari şi medulari).

Complexul de tulburări trofice şi metabolice se explică în parte prin carenţa hormonilor ovarieni. De astă dată este vorba de acţiunea nespecifică de ordin metabolic şi trofic, pe care o exercită îndeosebi foliculina asupra ţesuturilor şi organelor periferice.

În acest fel se pot explica lipodistrofia de castrare, artrozele şi artritele, osteoporoza, celulitele, fenomenele de îmbătrînire precoce, modificările de circulaţie periferică etc.

Foliculina creşte cantitatea de acetilcolină din ţesuturi, factor care explică printre altele acţiunea vasodilatatoare şi hiperemiantă, miastenică şi alergizantă a acestui hormon.

O a treia serie de simptome consecutive castrării, care prezintă un interes excepţional şi în patologia generală, este apariţia fenomenelor reactive de compensaţie şi de frenare. În acest caz, acestea sînt expresia corelaţiilor neuro-endocrine.

Cel mai caracteristic fenomen din acest grup este hiperpituitarismul somatotrop şi gonadotrop. Este cunoscută creşterea exagerată după castrarea de pubertate. Apariţia acromegaliei sau a trăsăturilor acromegaloide o demonstrează de asemenea.

Scanned with OKEN Scanner

Este bine cunoscută și secreția exagerată de gonadotrop foliculostimulant, în lipsa hormonilor ovarieni inhibitori. Excesul de gonadotrop produce la rîndul său modificări metabolice și funcționale în sistemul nervos și în glandele periferice. Fenomenele vegetative după castrare par a-și primi explicația prin acțiunea directă a hormonului gonadotrop pe centrii vegetativi.

La baza hipertiroidismului și a fenomenelor de hipercorticosuprarenalism stau, fără îndoială, fenomenele de hiperfuncție ale sistemului funcțional: hipofiză tireotropă→tiroidă sau hipofiză corticotropă→corticosuprarenală.

Complicația acestor fenomene reactive la castrate este ușor de bănuit. Ele constituie un domeniu complex, în care intervin mecanismele hipertrofiei de compensație, ale defrenării și potențării hormonale. Situația se complică și prin faptul că toate mecanismele citate se interferează într-o măsură crescîndă, după primele luni sau după primii ani de la castrare.

Tratamentul sindromului anovaric este simplu în prima etapă, devine complex în faza tulburărilor reactive și dificil dacă apar boli asociate sau complicații.

Baza tratamentului de supleere a insuficienței ovariene o constituie foliculinele și progesteronul. Doza de foliculină este diferită dacă urmărim corectarea tulburărilor generale de castrare sau revenirea ciclului menstrual. În prima eventualitate, doza de 10—15 mg estradiol este suficientă; în a doua eventualitate trebuie să administrăm 20—30 mg pe lună.

După o perioadă de foliculinizare de 20 de zile adăugăm în cele 3—4 zile care urmează ultimei injecții de foliculină 10 mg de progesteron zilnic. Se face o pauză de 10—12 zile și se reia tratamentul, după aceeași schemă. Dacă apare o menstră, se reia tratamentul după 3—5 zile de la terminarea acesteia.

Pentru evitarea injecțiilor repetate se recomandă utilizarea foliculinei în suspensie de cristale. Această formă este indicată numai la femeile cu histerectomie.

Progesteronul poate fi administrat și izolat, în combaterea tulburărilor de castrare. În acest caz sînt necesare doze masive cuprinse între 100 și 200 mg.

Rezultate asemănătoare cu cele obținute prin tratamentul progesteronic se pot obține cu extractul lipidic de ovar, 10—15 ml pe lună, numai în formele cu simptomatologie mai puțin intensă.

Tratamentul tulburărilor periferice tisulare de ordin trofic și metabolic cuprinde, pe lîngă terapia hormonală de bază citată mai sus: fizioterapia în sindromul reumatic, dietetica și cultura fizică în obezitate și medicația obișnuită a psihozelor depresive (insulină în doze mici și mijlocii, tonice nervoase, vitamină B_1, izolare sanatorială și psihoterapie).

În formele complicate cu sindrome endocrine bine individualizate se intervine cu ansamblul terapeutic corespunzător: în acromegalie se face radioterapie sau extirparea adenomului eozinofil, în hipertiroidie se administrează medicația antitiroidiană, iar în tetanie, medicația cu calciu, vitamina D, regim sărac în fosfor și bogat în calciu.

Pentru frînarea hiperfuncției hipofizare gonadotrope se poate recurge, în cazurile cînd se obține un rezultat mulțumitor cu estrogeni, la radioterapie de inhibiție pe hipofiză.

EUNUCOIDISMUL FEMININ
(hipoovaria puberală, distrofia genito-ovariană, insuficiența estrogenă prepuberală, eunucoidismul ovarian)

Este un sindrom mult mai puțin frecvent în comparație cu eunucoidismul masculin.

Spre deosebire de eunuchism, ovarele sînt prezente, dar insuficiente funcțional. Între eunuchism și eunucoidism există diferență de grade, eunucoidismul situîndu-se între anovarie și aspectul normal, prezentînd forme de intensitate diferită.

Eunucoidismul ovarian este caracterizat printr-o insuficientă maturație ovariană la pubertate, urmată de o insuficientă dezvoltare a tractului genital și a tuturor elementelor

morfologice şi funcţionale care caracterizează tipul feminin. Caracterele primare şi secundare sexuale feminine sînt prezente, dar insuficient dezvoltate.

Simptomatologie. Femeile eunucoide au un ovar cu o insuficienţă germinativă accentuată şi cu funcţia vegetativă deficitară, variabilă ca intensitate. Uterul, vaginul şi vulva sînt infantile. Sexualizarea secundară este şi ea insuficientă. Infantilismul sau hipoplazia glandei mamare este unul din semnele cele mai constante. Părul sexual este rar, hipotrofic şi cu extindere redusă.

Funcţiile sexuale sînt de asemenea la un nivel scăzut. Eunucoidele au un libidou scăzut, sînt de obicei frigide şi totdeauna sterile. Nu rareori apar caractere heterosexuale: hipertrofia clitorisului şi virilismul.

Foarte caracteristică este creşterea dizarmonică, cu tulburarea raportului dintre lungimea corpului şi a capului, dintre membrele inferioare şi trunchi, dintre lăţimea umerilor şi a bazinului etc. Ansamblul acestei dizarmonii de creştere realizează tipul somatic eunucoid.

Aceasta nu este decît reproducerea tipului eunuc la o intensitate mai redusă şi în acest fel se verifică apartenenţa celor 2 sindrome la un mecanism unic — insuficienţa hormonală gonadică totală sau parţială.

Tulburarea metabolismului general, cu reducerea arderilor, coincide cu o adipozitate generală sau predominant regională în regiunile subombilicale, bazin şi coapse. Regăsim, ca şi la bărbaţi, un tip eunucoid slab şi unul obez. Formele cu infantilism şi lipodistrofie sînt mai frecvente decît cele cu elemente gerodermice.

Diagnostic. Ansamblul simptomelor enumerate mai sus ajută la stabilirea diagnosticului. Forma cu obezitate pretează însă frecvent la confuzie cu sindromul adipozo-genital.

Evoluţia şi prognosticul eunucoidismului sînt bune *quoad vitam*, sub rezerva leziunilor viscerale. Prognosticul este rezervat în ceea ce priveşte distrofia somatică şi insuficienţa ovariană.

Etiologia eunucoidismului este foarte variată. Orice factor toxic sau inflamator, capabil să se localizeze şi să lezeze ovarul sau sistemul reglator neuro-endocrino-ovarian în perioada pubertară, poate produce eunucoidism.

De cele mai multe ori, infecţii, carenţe alimentare sau alţi factori vătămători fac evidentă o aplazie ovariană existentă anterior, prin slaba capacitate de apărare a unui organ insuficient dezvoltat.

O hipoplazie congenitală poate să intervină şi în afara factorilor citaţi, prin incapacitatea de a face faţă solicitărilor funcţionale ale procesului pubertar de maturaţie sexuală.

Morfopatologie. Ovarul este atrofic, scleros, fără foliculi maturi sau cu foliculi atretici. Dacă la baza procesului lezional a stat o infecţie, atunci se regăsesc semnele inflamaţiei cronice, cu infiltraţii celulare, fibroză reactivă, cicatrice, leziuni vasculare etc.

În hipofiză se produce o rupere a raportului dintre eozinofile şi bazofile, cu predominanţa acestora din urmă şi cu apariţia de modificări citologice asemănătoare cu acelea din castrare.

Tratamentul eunucoidismului feminin este acelaşi ca în eunuchism. Dacă ovarul este capabil să reacţioneze la gonadotrop, se vor administra serii repetate din acest hormon, după ce s-a obţinut în prealabil o dezvoltare a tractului genital, cu 200—300 u. foliculină şi 30—40 mg progesteron. În aceste cazuri se va administra gonadotrop, în injecţii intramusculare a 1 000 u., de 3 ori pe săptămînă, timp de 20 de zile, apoi pauză 10—12 zile, după care se repetă tratamentul de 2—3 ori. Dacă nu se obţine după acest interval o menstră, se renunţă la acest tratament. În caz contrar se reduce doza, în luna următoare, la jumătate din cantitatea precedentă.

Tratamentul eunucoidismului poate fi condus şi după schema terapeutică a unei amenoree primare sau a unei hipomenoree.

Scanned with OKEN Scanner

INSUFICIENȚA OVARIANĂ DE MENOPAUZĂ
(menopauza, climacteriul)

Insuficiența ovariană de menopauză ocupă locul principal în semeiologia, patogenia și tratamentul climacteriului feminin. Cu toate acestea, ar fi o greșeală să se explice numeroasele tulburări ale acestei epoci numai prin insuficiența ovariană, care de fapt face parte din ansamblul fenomenelor de regresiune care încep să apară, între 45 și 55 de ani, în sistemul nervos central.

Întocmai cum intrarea în funcțiune a gonadelor, la cele 2 sexe, însoțită de modificări biologice ale sexualității, caracterizează perioada de maturație sexuală care precedă și pregătește perioada matură a organismului, tot așa regresiunea gonadelor, însoțită de un ansamblu de modificări biologice, caracterizează meno- și andropauza, ca perioadă care pregătește și precedă îmbătrînirea.

Tulburările care însoțesc oprirea menstrelor și insuficiența ovariană nu apar obligatoriu la toate femeile; 70—90% din ele trec prin această perioadă cu tulburări minime.

Simptomatologie. Insuficiența ovariană de menopauză se caracterizează printr-o evoluție lentă, cu parcurgerea succesivă a unor etape caracteristice din punct de vedere clinic și fiziopatologic. Rareori menstra încetează brusc, deși amenoreea este simptomul care nu lasă nici o îndoială asupra deficitului criniei ovariene.

Tulburările menstruale, deși nu sînt semnul cel mai precoce al menopauzei, au totuși pentru majoritatea femeilor valoarea unui indicator de început de climacteriu. Modificările ciclului și ale fluxului menstrual pot apărea în egală măsură, concomitent sau disociat. La unele femei scade progresiv fluxul, cu păstrarea ritmicității lunare pînă la o menstră redusă la cîteva picături. În alte cazuri, pe primul plan apare dereglarea ciclului, cu variații cantitative într-un sens sau altul. În sfîrșit, uneori menstra capătă caracter hemoragic, iar alteori apar hemoragii uterine și în afara perioadei menstruale.

Modificările de ciclu și de flux descrise sînt caracteristice perioadei de început a vîrstei critice, care cuprinde ansamblul tulburărilor inițiale ale menopauzei. În această perioadă, insuficiența ovariană apare sub o formă disociată sau parțială, întrucît există un exces de hormoni estrogeni și un deficit de progesteron.

La femeile cu metropatie hemoragică apar și alte semne de hiperfoliculinism: congestie utero-anexială, dureri sau senzație de greutate în regiunea lombară sau în bazin, edeme, congestii vulvare cu prurit etc.

Examenul ginecologic în această perioadă arată un uter mărit de volum, congestionat, cu un col uterin de consistență moale, cu sîngerări îndeosebi la femeile purtătoare de polipi, fibroame submucoase sau cu metrite.

După o evoluție de 6—12 luni apar semnele perioadei de menopauză propriu-zisă, caracterizată prin instalarea amenoreei, prin apariția și accentuarea fenomenelor de regresiune a tractului genital, a caracterelor sexuale secundare și prin apariția tulburărilor neurovegetative și psihice. Aceste modificări evoluează într-un ritm și înlănțuire proprie fiecărei femei, contopindu-se într-o trecere treptată spre perioada de îmbătrînire, care începe spre 60 de ani.

În perioada amenoreică a menopauzei, uterul începe să involueze, ajungînd treptat la 1/3—1/2 din greutatea normală. Vaginul se atrofiază, apare o strîmtorare în treimea sa internă, mucoasa devine palidă și atrofică, secrețiile și aciditatea scad, flora acidofilă dispare.

Fenomenele distrofice vaginale evoluează cu o rapiditate diferită în directă legătură cu nivelul secreției foliculinice restante, necesare pentru a-i asigura troficitatea. În unele cazuri apar leucoreea și pruritul vaginal, dispareunia etc.

Scanned with OKEN Scanner

Modificări de involuţie se produc treptat şi în vulvă: buzele mari şi cele mici pierd ţesutul adipos, ţesutul subcutanat şi cel submucos se reduc cantitativ şi îşi pierd elasticitatea, mucoasa labială se atrofiază, îi scade umiditatea etc.

Modificări regresive caracteristice se produc şi în mamele, al căror volum scade progresiv. În perioada premenstruală, fenomenele congestive mamare sînt frecvente la femeile cu metropatie hemoragică. În perioada amenoreică, acestea dispar şi începe să se instaleze progresiv proliferarea conjunctivă, scăderea şi dispariţia ţesutului acinos, creşterea ţesutului adipos (îndeosebi la femeile brahimorfe şi obeze, cu ptoză mamară).

Au fost observate cazuri de femei la menopauză cu hemoragii vicariante mamare sau cu persistenţa secreţiei de lapte. În primul caz este necesar un examen amănunţit, pentru a depista la timp un cancer mamar incipient.

O dată cu modificările trofice de involuţie care apar în tractul genital se produc fenomene de regresiune ale caracterelor sexuale secundare şi terţiare: rărirea şi căderea părului pubian şi axilar, dispariţia sau excesul depozitelor adipoase sexuale la coapse, şolduri, bazin, abdomen; apariţia semnelor de transformare androidă (păr preauricular, pe buza superioară şi bărbie, modificarea timbrului vocii, a expresiei feţei, a comportamentului etc.).

În climacteriu apar modificări cantitative caracteristice ale hormonilor gonadotropi, estrogenilor, progesteronului şi androgenilor. Hormonul gonadotrop luteinizant scade progresiv, pînă la dispariţie, o dată cu instalarea menopauzei.

Hormonul gonadotrop foliculostimulant creşte progresiv şi persistă multă vreme după terminarea climacteriului. Creşterea foliculostimulinei în sînge şi urină poate depăşi cu de 10—50 de ori cantitatea normală.

Pregnandiolul urinar, ca substanţă rezultată din metabolismul progesteronului, scade pînă la dispariţie, în urină, chiar de la începutul menopauzei.

Estrogenii cresc la începutul climacteriului, apoi scad progresiv, persistînd totuşi încă mulţi ani după oprirea menstrei.

Hormonii 17- cetosteroizi scad progresiv în toată perioada de climacteriu şi în cea următoare, de îmbătrînire.

Tulburările vasomotoare la menopauză sînt socotite ca un simptom caracteristic. Femeia este cuprinsă brusc, cu o frecvenţă variabilă, de 10—30 de ori pe zi, de un val de căldură, din creştet pînă în tălpi (expresia unei vasodilataţii bruşte). Valul de căldură este urmat — după o durată de cîteva secunde sau minute — de transpiraţii şi de oboseală. La multe femei, valurile de căldură sînt mai accentuate la faţă şi de-a lungul coloanei vertebrale. Se pot însoţi de ameţeli, lipotimii, vîjîieli în urechi, anxietate etc. Repetarea la intervale scurte a valurilor de căldură creează o stare de rău vegetativ permanent, cu scăderea capacităţii de muncă şi tulburări psihice generate de sentimentul de inferioritate biologică şi socială.

Tulburările vasomotoare nu se reduc numai la valurile de căldură; în cele mai multe cazuri se însoţesc de dureri de cap, tulburări labirintice, parestezii localizate în diverse părţi ale corpului, cenestopatii prin labilitate vasculară, hipertensiune arterială permanentă sau oscilantă.

Tulburările activităţii nervoase în menopauză sînt de un mare polimorfism, de la nevroza de inhibiţie sau excitaţie, pînă la psihopatiile de reacţie histeroide, depresive sau maniacale. Predominanţa tulburărilor vegetative individualizează o formă de nevroză vegetativă de climacteriu.

Sînt frecvente de asemenea scăderea memoriei, irascibilitatea, iritabilitatea afectivă, care alimentează, alături de celelalte modificări trofice şi funcţionale regresive, sentimentul de inferioritate al femeilor la menopauză.

Scanned with OKEN Scanner

Este explicabil rolul important al tulburărilor cortico-subcorticale în climacteriu şi prin faptul că acestea se găsesc la 15% din cazuri cu ciclul încă normal şi la 36,8% din femei cu menstre neregulate.

Este evident deci că simptomatologia menopauzei nu se reduce la semnele insuficienţei ovariene. Pe lîngă acestea apar numeroase simptome care evidenţiază participarea întregului organism la acest proces regresiv incipient. Ar fi exagerat să se vorbească despre existenţa unor forme clinice ale insuficienţei ovariene de menopauză.

Evoluţie. Insuficienţa ovariană de climacteriu are un caracter lent, progresiv şi ireductibil. În cei 3—5 ani de evoluţie, regresiunea morfo-funcţională a ovarului parcurge cele 2 etape de insuficienţă, luteinică şi foliculinică.

Insuficienţa ovariană de menopauză apare între 40 şi 55 de ani, cu cea mai mare frecvenţă între 45 şi 54 de ani (77,2% din cazuri).

Apariţia insuficienţei ovariene de climacteriu este în legătură cu numeroşi factori care influenţează vitalitatea ovarului. Printre aceştia trebuie să citǎm în primul rînd calitatea biologică a ţesutului ovarian, gradul de normalitate a sistemului reglator neuro-hipofizo-ovarian, patologia genitală, numărul sarcinilor etc.

O pubertate normală, un tract genital viguros şi neafectat de procese morbide, un sistem neuro-vegetativ bine echilibrat şi o fiziologie sexuală normală sînt factori care asigură o menopauză tardivă şi cu minimum de tulburări.

Diagnosticul unei insuficienţe ovariene de menopauză nu prezintă dificultăţi. Vîrsta femeii, caracterul premonitoriu al tulburărilor din premenstră, amenoreea şi semnele caracteristice ale menopauzei fac ca de cele mai multe ori diagnosticul să nu prezinte dificultăţi.

Totuşi sînt cazuri cînd trebuie să facem un diagnostic diferenţial de mare răspundere. Astfel, metropatia hemoragică de climacteriu trebuie diferenţiată de un cancer uterin, de un polip cu transformare malignă, de un fibrom submucos. Probleme asemănătoare se pun la femeile care după o perioadă de amenoree încep să sîngereze.

Mastopatia de menopauză, cu transformările pe care le suferă mamela, ne obligă să avem în vedere şi un neoplasm mamar incipient.

Prognosticul insuficienţei ovariene trebuie judecat în ansamblul sindromului. Tot ceea ce ţine de insuficienţa ovariană are un prognostic benign. Nu acelaşi lucru îl putem spune despre restul tulburărilor nervoase, psihice, endocrine, viscerale, care pot apărea în această perioadă.

Patogenia insuficienţei ovariene de menopauză are un caracter esenţial diferit de toate celelalte forme de an- sau hipoovarie. Regresiunea ovarului apare ca un fenomen natural în evoluţia organismului, care străbate perioade biologice bine delimitate şi caracterizate, în timp ce în celelalte cazuri intervine totdeauna un factor patogen.

Declinul de menopauză al ovarului apare ca expresie a modificărilor de vîrstă care s-au produs, atît în această glandă, cît şi în sistemul neuro-hormonal reglator al gonadelor.

Considerată din acest punct de vedere, insuficienţa ovariană de menopauză apare mai curînd ca o distrofie de vîrstă decît ca una patologică.

Prima funcţie ovariană care se tulbură şi apoi dispare, o dată cu începutul menopauzei, este ovulaţia şi formarea corpului galben. Absenţa secreţiei progesteronice şi ciclurile anovulatorii marchează începutul perioadei de regresiune sexuală, fenomen care trebuie considerat ca semnalul incapacităţii organismului feminin de a fi fecundat şi a asigura dezvoltarea oului.

Trebuie să reamintim că un fenomen asemănător se produce la începutul perioadei de maturaţie sexuală, cînd apar cicluri anovulatorii şi fără formare de corpi galbeni.

Scanned with OKEN Scanner

Secreţia de foliculină apare deci ca funcţia cea mai precoce şi mai durabilă a ovarului, în timp ce secreţia de progesteron este mai tardivă şi încetează mai devreme.

În apariţia insuficienţei de formare a corpului galben intervine, atît receptivitatea ţesutului ovarian, cît şi insuficienţa luteostimulinei.

În această perioadă se realizează un hiperfoliculinism de relaţie, căruia îi corespund perioade de amenoree şi de polimenoree, uneori cu meno-metroragii.

Evoluţia nivelului hormonal a condus la diferenţierea a încă 2 stadii: oligo-foliculinic şi hipergonadotrop.

În stadiul oligo-hormonal foliculinic apare o scădere progresivă a secreţiei de foliculină, cu semnele cele mai caracteristice ale insuficienţei ovariene de menopauză. Cu cît secreţia de foliculină scade, cu atît creşte excesul de gonadotrop foliculostimulant. În urina femeilor se găsesc de astă dată mari cantităţi din acest hormon.

Stadiul hiperhipofizar gonadotrop al menopauzei este caracterizat, nu numai prin amenoree şi tulburări vasomotoare nervoase, endocrine şi viscerale, dar şi prin accentuarea tulburărilor trofice de involuţie.

Cele 3 stadii ale menopauzei (hiperfoliculinic, oligofoliculinic şi hipergonadotrop) trebuie considerate într-o succesiune sau intricare variabilă de la caz la caz şi nu totdeauna izolate. Am constatat în acelaşi timp existenţa unui exces de estrogeni şi de gonadotropi foliculostimulanţi în urina femeilor la menopauză, după cum am observat că foliculina persistă în organismul femeii mulţi ani după climacteriu.

Cu ajutorul testului cito-vaginal, s-a constatat că secreţia de foliculină scade lent, în perioada menopauzei, şi dispare în medie spre vîrsta de 60 de ani.

Această constatare ne arată că în stadiul hipergonadotrop există totuşi o oligofoliculinemie şi nu o afoliculinemie; ea ne arată de asemenea că scăderea hormonilor gonadici se face lent, ca şi la bărbat.

Patogenia valurilor de căldură a fost larg dezbătută în literatură. S-a susţinut că agentul declanşator al valurilor de căldură este descărcarea de adrenalină. Aceasta ar fi justificată prin creşterea tensiunii cu 10—40 mm Hg şi reproducerea fenomenelor cu ajutorul dozelor mici de adrenalină. Marea sensibilitate a femeilor la menopauză la această substanţă ar pleda în acelaşi sens. Descărcarea de adrenalină produce o vasoconstricţie bruscă a vaselor viscerelor abdominale, cu împingerea sîngelui la periferie.

S-a susţinut de asemenea că, pe lîngă descărcarea bruscă de adrenalină, intervine şi un grad de hipertiroidism.

Factorii citaţi reprezintă de fapt staţiile periferice ale fenomenului. Punctul de plecare se găseşte în centrii vasomotori hipotalamici, care au, la menopauză, o mare labilitate funcţională.

Aşa se explică de ce tulburările vasomotoare sînt mult mai accentuate la femeile nevrotice, la cele cu tulburări vegetative vechi, la discrinice şi la femeile supuse unor supraîncărcări ale activităţii nervoase superioare, cu conflicte morale etc.; se explică de asemenea de ce aceste valuri de căldură apar în legătură cu factorii de mediu, care modifică tonusul vegetativ şi agravează labilitatea lui funcţională.

Fiziopatologia climacteriului ne arată că insuficienţa ovariană nu este decît o componentă a unui complex de modificări morfologice şi funcţionale, în care rolul principal îl are sistemul nervos central. În acest sistem apar primele modificări involutive de vîrstă, care conduc printre altele la apariţia insuficienţei ovariene de menopauză. Scăderea hormonilor ovarieni şi secreţia exagerată de gonadotrop foliculostimulant, influenţează la rîndul lor funcţiile cortico-subcorticale şi alimentează acest cerc vicios.

Scanned with OKEN Scanner

Patologia viscerală şi tisulară periferică colorează, la rîndul lor, acest tablou simptomatic. Apare mai mult ca probabil că primul fenomen hormonal al menopauzei este scăderea luteostimulinei. Efectele favorabile ale terapiei cu estrogeni s-ar datori şi descărcării secundare de luteostimulină.

Fenomenul de descărcare în resort după administrarea de estrogeni pledează de asemenea pentru această interpretare.

Tratamentul tulburărilor ovariene de climacteriu va urmări corectarea fenomenelor după stadiul lor de evoluţie şi reducerea dezechilibrului neuro-endocrin general.

În stadiul iniţial, cu metropatii hemoragice, se vor administra progesteron şi testosteron, de preferinţă în plină meno- sau metroragie, pînă la oprirea acesteia. Se poate administra pînă la 100 mg progesteron sau 100—150 mg testosteron; se adaugă şi vitamină E.

În perioada amenoreică hiperprolanică se vor administra testosteron (pînă la 100—200 mg pe lună), metiltestosteron (5—10 mg, de 3 ori pe zi), extract total de ovar, foliculină (pînă la 100 000—150 000 u.i.), stilbene (2—3 mg pe zi), combinaţii de estrogeni cu testosteron, diiodotirozin (100—200 mg), lactat de calciu etc. Se mai pot administra: luminal, beladonă, polibromură şi 30—100 mg vitamină E zilnic.

În cazuri cu tulburări neuro-vegetative ireductibile prin hormonoterapie se va recurge la radioterapia diencefal-hipofizară, în 10 şedinţe, a 50—100 r.

Roentgenterapia poate fi asociată cu hormonoterapia.

Se va evita administrarea de estrogeni la persoanele cu leziuni precanceroase sau cu sechele neoplazice în tractul genital şi mamelă, precum şi la persoanele care au avut în familie purtători de neoplazii, în special în aceste organe.

Se va evita de asemenea excesul de androgeni la femeile cu hipertricoză androidă incipientă sau cu tendinţă la virilizare.

Pe lîngă aceste modalităţi terapeutice, care se adresează în primul rînd tulburărilor hipofizare reactive şi insuficienţei ovariene, este necesar să folosim diversele metode şi mijloace pentru tratamentul patologiei viscerale şi tisulare asociate.

De mare importanţă în tratamentul menopauzei este psihoterapia. Este necesar să se explice bolnavelor că tulburările de menopauză au un caracter trecător şi nu sînt obligatoriu asociate sau provocatoare ale unei îmbătrîniri imediate somatice, psihice şi sexuale.

STERILITATEA OVARIANĂ

Sterilitatea de origine ovariană poate fi provocată de factori numeroşi, luînd deci numeroase înfăţişări clinice.

Este bine cunoscut faptul că în apariţia sterilităţii pot interveni cauze generale sau locale, ţesuturile gonadice sau organele genitale anexe.

Sterilitatea ovariană este o formă a nefecundităţii de origine gonadică, în care procesul morbid este localizat în ovar sau în sistemul neuro-hormonal, care reglează secreţia hormonilor estrogeni şi a progesteronului.

O pereche umană fără copii după o perioadă de 2—3 ani de coabitare, fără perioade de întrerupere sau măsuri anticoncepţionale, poate fi socotită sterilă. În aceste cazuri se poate vorbi de o sterilitate primară.

În alte cazuri, după naşterea unui număr de copii, se instalează o sterilitate, care poate fi socotită ca secundară.

Sterilitatea ovariană se încadrează de cele mai multe ori în prima categorie.

Simptomatologie. Nu este posibil să se elaboreze o tipologie clinică a sterilităţii de origine ovariană, fără a ţine seama de diversele afecţiuni ovariene sau endocrine, care scad

sau anulează funcţia generativă a ovarului, cum sînt: castrarea, ovaritele, tumorile ovariene, disfuncţiile menstruale, insuficienţa hipofizară gonadotropă, endocrinopatiile cu grave tulburări metabolice (tireotoxicoza, diabetul, insuficienţa suprarenală cronică etc.).

În toate aceste cazuri există un cadru clinic bine definit, în care sterilitatea apare ca o consecinţă a tulburării ovulaţiei şi nidaţiei, prin diferiţi factori.

Din această cauză, în problema clinică a unei nefecundităţi bănuite de origine ovariană este important diagnosticul anovulaţiei, care constituie semnul fundamental al sterilităţii ovariene.

Al doilea element, tot atît de important, este al imposibilităţii de dezvoltare a oului, într-o mucoasă uterină insuficientă din punct de vedere progestativ. În acest caz, datorită insuficienţei endocrine a ovarului, mucoasa uterină nu parcurge la nivelul normal faza proliferativă (estrogenă) şi cea următoare, de transformare progestativă (progesteronică).

Pentru diagnosticul unei sterilităţi de origine ovariană ne servim de un număr de mijloace cu ajutorul cărora se poate pune în evidenţă anovulaţia sau abiotrofia mucoasei uterine.

Menstruaţia anovulară nu este un fenomen rar. Este posibil ca o femeie să aibă un ciclu menstrual normal fără ovulaţie, fără apariţia corpului galben şi fără transformarea secretoare a mucoasei uterine. Fenomenul a fost observat la pubertate, în premenopauză şi la femeile care alăptează.

Se admite ca bine demonstrată menstruaţia anovulară la 16% din femeile sterile, cînd există cauze probante, şi la 30% din femeile la care sterilitatea apare fără vreo cauză aparentă.

Trebuie să reţinem faptul de mare importanţă clinică, că menstruaţiile cu ovulaţie şi fără ovulaţie nu pot fi deosebite după ritm şi flux, precum şi faptul că o pseudomenstruaţie prin absenţa fazei secretoare poate fi confundată cu o menstruaţie anovulatoare. De fapt, în ultima eventualitate există o lipsă de receptivitate la hormonii ovarieni şi nu absenţa lor.

Pentru diagnosticul menstruaţiei anovulare ne servim de măsurarea temperaturii în decursul ciclului, cu punerea în evidenţă a hipertermiei de ovulaţie, de apariţia pregnandiolului în urină, de variaţiile comparative pre- şi postovulatoare ale citologiei vaginale şi de citodiagnosticul mucoasei uterine.

Testul hipertermiei este bazat pe observaţiile care au arătat că în timp ce în faza foliculinică a ciclului temperatura scade progresiv, atingînd nivelul cel mai jos imediat înaintea ovulaţiei, după producerea acesteia, temperatura urcă cu 0,3—1°C.

Temperatura trebuie măsurată rectal, dimineaţa la deşteptare şi înainte de a părăsi patul.

Testul hipertermiei de ovulaţie este cel mai uşor de aplicat. Necesită totuşi un instructaj al bolnavei sau al personalului executant.

Biopsia uterină poate pune în evidenţă gradul de receptivitate la estrogeni şi la progesteron. Ea nu permite un diagnostic sigur de anovulaţie. Este recomandabil să se preleveze un fragment suficient de mare. Studiul histologic poate pune în evidenţă un endometru atrofic (15%), hiperplastic (35%) sau normal (50%).

Biopsia endometrului trebuie interpretată în contextul celorlalte mijloace de investigaţie.

Examenul cito-vaginal, făcut în faza foliculinică şi progesteronică, permite de asemenea să se facă diagnosticul de formare a corpului galben. În menstruaţia anovulară nu scad celulele eozinofile şi apar celule mari, cu nuclei veziculari şi protoplasmă granulară, care traduc acţiunea progesteronului.

Dozarea pregnandiolului în urină este un bun mijloc de diagnostic al menstruaţiei anovulare şi de diferenţiere a acesteia de pseudomenstruaţie, prin lipsa de receptivitate

Scanned with OKEN Scanner

a endometrului. Eliminarea prin urină în 24 de ore a cel puţin 6 mg pregnandiol, în ultima săptămînă a ciclului, arată formarea corpului galben şi secreţia de progesteron. Dacă această eliminare coincide cu un endometru fără fază secretoare ne indică un endometru nereceptiv şi nu o lipsă de ovulaţie.

*

Insuficienta transformare secretoare a endometrului sub acţiunea unei secreţii progesteronice deficitare este o altă modalitate de nefecunditate a unei femei cu un ciclu normal, sau tulburat. Este bine cunoscut faptul că un endometru capabil să nideze oul şi să-i permită dezvoltarea trebuie să prolifereze şi să se structureze progestativ, sub influenţa estrogenilor şi a progesteronului, care trebuie să se succeadă şi să fie secretaţi cantitativ într-un raport optim. O secreţie insuficientă de progesteron pe întreaga durată a perioadei postovulatoare sau o prematură dispariţie a endocriniei corpului galben sînt urmate de o slabă transformare pregravidică a endometrului, cu o imposibilitate consecutivă de implantare sau de dezvoltare a oului fecundat.

Au fost observate cazuri de sterilitate prin încetarea secreţiei progesteronice în săptămîna premenstruală, trădată prin dispariţia pregnandiolului în urină. Acest fenomen este urmat de degenerarea prematură a mucoasei uterine, cu imposibilitate de implantare sau de degenerescenţă a oului.

La alte femei sterile, transformarea secretoare pregravidică este insuficientă nu prin lipsa progesteronului, ci a estrogenilor şi deci printr-o pregătire preliminară deficitară. În asemenea cazuri, proliferarea mucoasei uterine este insuficientă, iar transformarea pregravidică se desfăşoară pe un endometru hipotrofic.

Biopsia uterină pune cu uşurinţă în evidenţă hiperplazia mucoasei sau insuficienţa ei progestativă. Un criteriu de mare utilitate este absenţa sau slaba încărcare cu glicogen a celulelor endometriale. Oul nu se poate implanta într-o mucoasă în care lipseşte glicogenul. Această glicopenie uterină este un semn de insuficienţă progesteronică şi explică sterilitatea femeilor cu ciclu regulat, cu flux menstrual normal şi fără leziuni pe tractul genital.

Etiologia sterilităţii de origine ovariană este complexă. De regulă, orice factor capabil să vatăme ovarul şi să împiedice ovulaţia sau secreţia de estrogeni şi de progesteron poate interveni în apariţia sterilităţii.

Analiza diferitelor serii de femei sterile a demonstrat că în aproximativ 70% din cazuri intervin factori multipli ovarieni, uterini, generali etc. Numai în 18% din cazurile de sterilitate pot fi incriminate ovariopatiile şi ciclul anovulatoriu.

Printre factorii care provoacă sterilitatea trebuie citate şi: sifilisul, tuberculoza, gonococia, parotidita epidemică, infecţiile cu germeni banali (care produc ovaropatia printr-o infecţie de vecinătate) etc.

Substanţele toxice produc leziuni degenerative în ovul şi în mucoasa uterină, dar nu interferează fecundaţia.

Foliculii ovarieni sînt foarte sensibili la acţiunea radiaţiilor, îndeosebi a razelor γ. Cercetările experimentale şi observaţia femeilor tratate cu raze roentgen au arătat, încă din primul deceniu al secolului nostru, că sub acţiunea acestora foliculul suferă o degenerescenţă chistică sau hialină.

Tumorile ovarului pot interveni ca o cauză a sterilităţii de origine gonadică.

De un deosebit interes sînt endocrinopatiile în care apare sterilitatea, ca urmare a tulburărilor de metabolism general şi local ovarian. Astfel, sterilitatea femeilor diabetice a fost semnalată de multă vreme. După unii autori, 90% din aceste bolnave sînt sterile. Tratamentul cu insulină a făcut ca 2—15% din diabetice să devină fecundabile. Diabeticele, chiar cele fecundabile, pot pierde sarcina dacă nu sînt asistate terapeutic.

Scanned with OKEN Scanner

Femeile obeze sînt sterile într-un procent variabil, după seriile studiate, variind în jurul a 20%.

Atît în diabetul zaharat, cît şi în obezitate, sterilitatea este însoţită de tulburări menstruale, cu înfăţişare şi intensitate variabile.

Sterilitatea apare ca o consecinţă a insuficienţei ovariene a diverselor endocrinopatii, ca acromegalia, sindromul adipozo-genital, boala Addison, mixedemul etc. În toate aceste cazuri intervin anovulaţia şi insuficienţa progestativă a endometrului.

Trebuie să completăm această serie a factorilor şi condiţiilor biologice cu sterilitatea femeilor subalimentate sau înfometate. În carenţa alimentară, foliculii nu se maturează, endocrinia ovarului este absentă şi apare o amenoree durabilă.

Patogenie. Mecanismul prin care aceşti diverşi factori fac să apară sterilitatea ovariană a fost amintit mai sus. Oricare ar fi natura agenţilor patogeni, sterilitatea este realizată prin acţiunea exercitată asupra ovulaţiei sau a transformării progestative a endometrului. Este evident că pentru agenţii patogeni cu acţiune locală este vorba de producerea leziunilor de ovarită sau de metrită, care împiedică evoluţia proceselor fiziologice hormonale la nivelul organelor citate.

Factorii cu acţiune generală, sau la distanţă de regiunea utero-ovariană, produc sterilitate prin tulburarea sistemului neuro-hipofizo-ovarian, care conduce endocrinia ovarului, cu transformarea ciclică a endometrului, sau ovulaţia. În acest mod apare sterilitatea în endocrinopatii, în bolile metabolice, în carenţa alimentară.

Tumorile ovarului pot provoca sterilitatea prin distrugerea parenchimului secretor, prin dereglarea menstruală, ca expresie a disendocriniei ovariene, sau prin blocajul mecanic pe care îl pot realiza în migraţia ovulului sau a oului.

Morfopatologia sterilităţii de origine ovariană cuprinde întreaga gamă de leziuni ale ovarului şi, în parte, ale mucoasei uterine, care explică lipsa ei de receptivitate.

Prognosticul unei sterilităţi este în directă legătură cu gravitatea leziunilor sau a dereglării sistemului neuro-endocrin.

Leziunile cu caracter distructiv ale ovarului şi endometrului întunecă prognosticul. Situaţia este asemănătoare cu cea din marile boli endocrine, care compromit troficitatea generală sau a diverselor organe şi ţesuturi.

Prognosticul este mai bun în cazurile în care există un grad de reactivitate la hormonii sexuali specifici, cu păstrarea ciclului ovarian.

Tratamentul sterilităţii de origine ovariană poate fi considerat în 2 mari eventualităţi clinice: în cazul sterilităţii simptomatice, care apare în decursul unor afecţiuni cu caracter general, şi în sterilitatea datorită anovulaţiei sau insuficienţei progestative a endometrului.

Ovulaţia a fost obţinută experimental la maimuţe şi la unele femei sterile, după administrarea de gonadotrop hipofizar, izolat sau în combinaţie cu gonadotropi corionici.

S-a propus doza de 1 000 u. hormon gonadotrop zilnic, în cele 6 zile care urmează menstrei, cu repetare în cele 2 cicluri următoare.

Se poate asocia tratamentul cu tiroidă în dozele corespunzătoare, dacă există semne de insuficienţă tiroidiană.

În cazurile de endometru areceptiv se administrează la 2 zile cîte 10 000 u. estrogeni, începînd din ziua a treia de la terminarea menstrei, în total 10 injecţii, urmate de 3—5 zile de administrare zilnică a 10 mg progesteron.

Insuficienţa progestativă a endometrului prin insuficienţa endocrină a corpului galben se poate trata prin administrarea substitutivă a 5—10 mg progesteron zilnic, în a doua jumătate a ciclului. Dacă în 2—3 luni de tratament făcut cu asociaţia estrogeni-progesteron nu se obţin rezultate evidenţiabile clinic sau prin testele de laborator, se recurge la administrarea de gonadotropi.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a stimula formarea corpului galben, se administrează din ziua a zecea a ciclului, în fiecare zi, cîte 300—500 u. gonadotrop, în total 5—7 injecţii.

Dacă nu se obţine nici un rezultat prin tratamentul cu gonadotropi, făcut în 2 serii, se face o lună pauză şi se repetă, făcîndu-se o nouă serie, cu doză dublă.

În ultimii ani s-a susţinut că eterul monobenzil de stilbestrol ar produce ovulaţia şi menstrele la femeile amenoreice.

La femeile sterile prin insuficienţă progesteronică se obţin rezultate bune prin administrarea de tiroidă, bineînţeles dacă există semne de hipotiroidism.

Existenţa, la o femeie sterilă, a semnelor de carenţă alimentară energetică sau vitaminică ne obligă la corectarea acestora.

Administrarea unui regim alimentar adecvat şi corectarea carenţelor minerale şi vitaminice, împreună cu terapia hormonală, cresc procentul de vindecare a sterilităţii.

Intervenţia operatoare în tratamentul unei sterilităţi de origine ovariană este indicată numai în tumorile ovarului.

HIPERFOLICULINISMUL
(sindromul hiperfoliculinic funcţional, ovaropatia hiperfoliculinică, tumorile granularei şi tecii interne, ovarul chistic)

Hiperfoliculinismul este o stare morbidă provocată, fie de un exces de substanţe estrogene secretate de ovar, de către o tumoare ovariană, fie realizată prin ruperea echilibrului cantitativ dintre hormonii foliculari, progesteron şi hormonii androgeni, la nivelul ovarului sau al ţesuturilor.

Se pot diferenţia deci 2 mari categorii patogenice ale hiperfoliculinismului: sindromul tumoral şi sindromul funcţional.

În fiecare din acestea se pot nuanţa forme anatomopatologice sau hormonale.

OVAROPATIA HIPERFOLICULINICĂ

Sub denumirea de ovaropatie hiperfoliculinică este desemnată starea morbidă caracterizată prin excesul de substanţe estrogene, produse de ovarul chistic, polichistic, sau de foliculoame.

Foliculinele secretate în exces inundă organismul şi produc modificări morfologice, funcţionale, biochimice şi trofice în diverse organe şi sisteme. Cele mai caracteristice modificări se produc în tractul genital, îndeosebi în uter şi vagin. Datorită acestui fapt, cele mai caracteristice simptome sînt culese din biopatologia acestor organe. Valoarea lor diagnostică a influenţat nomenclatura acestei categorii morbide, care a fost descrisă în literatură sub denumirea de metropatie hemoragică, amenoree hiperhormonală sau sub termenul prea general de hiperfoliculinism.

Spre deosebire de sindromul hiperfoliculinic prin dereglare, în ovaropatia hiperfoliculinică există un substrat morfopatologic bine caracterizat (chistul de ovar, degenerescenţa micro-polichistică, tumorile granuloasei şi ale tecii interne). Este cazul să fie considerată ca o entitate anatomo-clinică.

La modificările morfo-patologice din ovar trebuie să adăugăm transformările caracteristice proliferative ale mucoasei uterine şi ale citologiei vaginului.

Simptomatologie. Cele mai caracteristice semne ale ovaropatiei hiperfoliculinice pot fi culese prin anamneză şi prin examenul tractului genital.

Scanned with OKEN Scanner

Hemoragia uterină, prelungită săptămîni întregi, cu sîngerare variabilă ca intensitate, este unul din semnele cele mai caracteristice.

Dacă apare la femeia adultă, ritmul utero-ovarian este adînc perturbat, pînă la dispariţie. La femeia în menopauză reapare sîngerarea uterină după un timp variabil de la încetarea ciclului menstrual. Nu rareori metropatia hemoragică apare la femeile care într-o perioadă precedentă au prezentat semnele unui polip uterin, ale unei endometroragii sau ale fibromatozei uterine.

Metropatia hemoragică are ca substrat proliferarea excesivă a mucoasei uterine; epiteliul este de cîteva ori mai gros decît cel normal şi cuprinde dilataţii chistice şi vase hiperemice. În vagin se produc de asemenea modificări caracteristice prin hiperkeratinizare, excesul de celule eozinofile şi hiperemia pereţilor cu exces de descuamare.

În unele cazuri, mai rare, în loc de sîngerare frecventă şi prelungită, apare o amenoree, pe care Zondek a denumit-o amenoree hiperhormonală (hiperfoliculinică).

La unele bolnave vedem alternînd perioade variabile de amenoree şi de polimenoree.

Nu rareori bolnavele se plîng de dureri în hipogastru sau în regiunea lombo-sacrată.

În ovaropatia hiperfoliculinică pot apărea congestii mamare şi mastodinii, cu dezvoltarea de noduli fibro-adenomatoşi.

Sub acţiunea foliculinei în exces, erotizarea se produce mai devreme în cazul ovaropatiei hiperfoliculinice la prepubertate, se exagerează la femeia adultă şi revine la femeia în postmenopauză.

Impulsul sexual poate conduce la excese sexuale sau la nimfomanie. De regulă, femeile cu ovaropatie hiperfoliculinică sînt sterile.

În perioadele de vîrf ale hiperfoliculinismului, bolnavele sînt agitate, iritabile, au insomnii, fac acte de violenţă, sînt cuprinse de nevoia unei activităţi nestăpînite; procesele de inhibiţie scad.

Ansamblul acestor tulburări psihice conduce deseori la conflicte familiale şi profesionale.

Tot aşa de numeroase şi variate sînt tulburările care apar în diverse aparate şi sisteme: laxitate ligamentară cu entorse şi luxaţii, spasme gastrice şi intestinale, hiperaciditate, crize colecistice pe un fond colecistopatic permanent, tuse hemoptoică, dureri precordiale pseudoanginoase, agravarea semnelor de tetanie latentă etc.

La fetiţe, ovaropatia hiperfoliculinică produce apariţia unei pseudopubertăţi, cu maturaţie sexuală prematură, cu dezvoltarea glandelor mamare, a părului pubian, a tractului genital, cu apariţia menstrei şi a impulsului sexual.

În asemenea cazuri, creşterea staturo-ponderală, după o primă fază de exces, este frînată, conducînd la apariţia unei hipotrofii staturale şi, în ultimă instanţă, la nanismul hiperovaric, dacă nu se extirpă tumoarea ovariană.

La femeia adultă, ovaropatia hiperfoliculinică, avînd ca substrat degenerescenţa micropolichistică a ovarului, face să apară un grad variabil de hipertricoză. În cazurile cînd această hipertricoză domină tabloul clinic şi nu este însoţită de semnele hiperfoliculinemiei, este mai corect să le încadrăm în virilismul ovarian (sindromul Stein-Leventhal).

Ca semne de laborator se notează o creştere accentuată a eliminării urinare de foliculină, depăşind 500—1 000 u.$^0/_{00}$, uneori o creştere moderată a eliminării urinare de 17-cetosteroizi şi o scădere a gonadotropului foliculostimulant.

Formele clinice ale ovaropatiei hiperfoliculinice ar putea fi diferenţiate după simptomele sau complexul de simptome care domină tabloul clinic şi-i dau din această cauză o înfăţişare deosebită.

Metropatia hemoragică constituie fără îndoială una din formele clinice cele mai frecvente de ovaropatie hiperfoliculinică. Este vorba, deci, în aceste cazuri, de forma sa hemoragică. Condiţiile de apariţie şi substratul anatomopatologic uterin sînt elementele care justifică izolarea acestei forme clinice.

Scanned with OKEN Scanner

Forma amenoreică a ovaropatiei hiperfoliculinice este caracterizată prin dispariţia menstrei. De foarte multe ori este vorba de faza amenoreică a unei metropatii hemoragice.

Apariţia în copilărie a sindromului conduce la *forma prepubertară* a ovaropatiei hiperfoliculinice, caracterizată prin tulburarea dezvoltării şi apariţia semnelor morfologice şi funcţionale pseudopubertare. După o primă perioadă de exces staturo-ponderal se instalează microsomia, caracterizată îndeosebi prin nanism.

Evoluţia ovaropatiei hiperfoliculinice este diferită, după substratul morfopatologic. Dacă hiperfoliculinismul este produs de ovarita chistică sau micropolichistică, poate apărea uneori o vindecare spontană, îndeosebi în perioada pubertară.

Situaţia este diferită în foliculoamele care evoluează progresiv cu metastaze, în cazurile de carcinom al ovarului sau sarcom al tecii interne. În foliculoame nu există o tendinţă spre vindecare spontană în nici un caz.

Au fost citate cazuri de evoluţie a formei hemoragice spre carcinomul uterin.

Diagnosticul unei ovaropatii hiperfoliculinice prezintă un număr de dificultăţi în precizarea formei anatomo-clinice şi a diferenţierii cu unele afecţiuni uterine cu simptomatologie comună sau apropiată.

Pentru precizarea diagnosticului ne servim de anamneză, de examenul general, de explorarea ginecologică (în mod obligatoriu), de biopsia mucoasei uterine, de citodiagnosticul vaginal şi de dozarea în urină a foliculinelor, a 17-cetosteroizilor şi a gonadotropului foliculostimulant.

Diagnosticul morfopatologic nu poate fi făcut decît prin laparotomie şi biopsie ovariană.

Diagnosticul pozitiv trebuie făcut pe baza existenţei simptomelor citate, repartizate în funcţie de evoluţie şi de forma clinică.

Ovaropatia hiperfoliculinică hemoragică impune discutarea diagnosticului diferenţial cu: metritele hemoragice, dereglările hormonale simptomatice, fibromul submucos, polipoza uterină, adenometrita senilă şi carcinomul uterin.

Un element hotărîtor în diagnosticul diferenţial cu afecţiunile citate îl aduce examenul ginecologic, biopsia, utero-salpingografia şi dozările hormonale.

Forma hemoragică ne obligă, în cazurile fără semne locale de tumoare ovariană, să ne gîndim la existenţa posibilă a unei sîngerări simptomatice, în cadrul unei boli de sistem, ca hemofilia, trombocitopenia etc.

În ovaropatia cu chist voluminos sau în foliculoame cu ascită se poate pune problema diagnosticului diferenţial cu o sarcină. Absenţa semnelor clinice ale unei sarcini în evoluţie, caracterul negativ al anamnezei, creşterea gonadotropilor foliculo- şi luteostimulanţi în urină ne ajută să facem un diagnostic diferenţial.

Forma pseudopubertară trebuie diferenţiată de celelalte sindrome de pubertate precoce prin encefalopatie, hiperhipofizie gonadotropă, nanism hiperovaric, microsomie congenitală. Confruntarea semnelor proprii ovaropatiei hiperfoliculinice cu semnele afecţiunilor citate permite un diagnostic diferenţial, care nu este totdeauna uşor.

Toate formele ovaropatiei hiperfoliculinice trebuie diferenţiate de hiperfoliculinismul funcţional simptomatic sau prin dereglare hipotalamo-hipofizară.

Prognosticul unei ovaropatii hiperfoliculinice depinde de substratul morfopatologic. El este benign în cazurile de chist solitar sau micropolichisturi şi mai rezervat în cazurile de foliculoame, deşi s-au citat cazuri de supravieţuire de decenii după extirparea carcinomului sau sarcomului folicular. Metastaze s-au observat, în tumorile granularei, numai la 10—25% din cazuri.

Prognosticul este influenţat de vîrsta bolnavei, de complicaţiile viscerale şi de tendinţa evolutivă neoplazică a leziunilor ovariene şi uterine.

Scanned with OKEN Scanner

Intervenţia operatoare poate rezolva integral o pseudopubertate prin revenirea la vîrsta cronologică şi dispariţia semnelor de sexualizare precoce.

Ovaropatia chistică sau polichistică poate retroceda spontan sau poate fi redusă prin tratament.

Etiologia şi patogenia sînt în multe privinţe obscure. S-a incriminat pentru apariţia foliculoamelor chistice existenţa unei dereglări în raportul funcţional dintre hormonul gonadotrop foliculostimulant produs în exces şi hormonul luteotrop secretat în minus.

În degenerarea microchistică a ovarului, îngroşarea capsulei ovariene prin fibroză trădează originea inflamatoare a procesului.

Degenerescenţa chistică fără îngroşarea capsulei poate apărea printr-o hipertrofie de compensaţie după ovariectomie unilaterală.

În ceea ce priveşte foliculoamele s-a susţinut natura lor familială prin existenţa unui exces de gonadotrop foliculostimulant.

Morfopatologia ovaropatiei hemoragice nu este unitară. Excesul hiperfoliculinic poate avea la origine un ovar cu 3 tipuri diferite de leziuni.

Ovarul chistic este caracterizat prin persistenţa unui număr variabil de foliculi hipertrofici, care de obicei nu depăşesc diametrul de 5 cm. Pereţii foliculilor au un strat de celule provenind din stratul granular, aşezate pe teaca internă.

Între acest tip de leziune şi degenerescenţa microchistică a ovarului pot exista forme de tranziţie.

Ovaropatia sclero-chistică este caracterizată în primul rînd prin proliferarea ţesutului conjunctiv interstiţial şi al capsulei ovarului. Foliculii maturi nu pot evolua spre cortex; din această cauză, la examenul ovarului nu apar proeminenţele caracteristice ale foliculilor unui ovar normal. Nu se găsesc semne de inflamaţie; corpii galbeni sînt absenţi. Capsula ovarului este îngroşată, netedă, de culoare sidefie, cu aspectul apropiat de albugineea testiculului.

Foliculomul prezintă o mare variaţie de structuri patologice. Foliculoamele sînt clasate printre tumorile ovarului. Ele au un conţinut lichid şi sînt unilaterale în 90% din cazuri. Dimensiunea lor nu depăşeşte cîţiva centimetri în diametru.

Foliculoamele se formează din celulele granularei sau ale tecii interne. Încărcarea cu lipide le dă uneori aspectul celulelor luteale.

Foliculoamele formate din celulele granularei sînt mai frecvente între 30 şi 40 de ani, cele formate din teaca internă, mai ales după 50 de ani.

După criteriul citologic şi tisular, foliculoamele pot fi chistice, difuze, tubulare, trabeculare, papilomatoase, carcinomatoase, sarcomatoase, tecale, mixte şi combinate cu alte tipuri de tumori ovariene.

Dar oricare ar fi tipul lor structural, toate foliculoamele produc foliculină în exces şi prin aceasta fac să apară la periferie sindromul hiperfoliculinic.

Tratamentul ovaropatiei hiperfoliculinice este complex şi se inspiră din etiologia şi patogenia acestei afecţiuni. El urmăreşte înlăturarea sîngerării uterine, vindecarea ovaropatiei sau extirparea ovarului, restabilirea echilibrului hormonal hipofizo-ovarian şi redresarea stării generale afectate de starea metroragică prelungită.

În formele hemoragice se impune de urgenţă înlăturarea hemoragiei uterine. Tratamentul este etiologic şi patogenic, dacă ne adresăm leziunii ovariene, şi simptomatic, dacă ne limităm la administrarea de substanţe care frînează hemoragia uterină.

Un loc de primă importanţă îl ocupă tratamentul endocrin cu progesteron şi testosteron. Este recomandabil ca înainte de a începe tratamentul endocrin să se practice un chiuretaj al mucoasei uterine, care serveşte în acelaşi timp şi ca mijloc de realizare a unei biopsii de endometru pentru diagnosticul leziunilor uterine. Administrarea de hor-

Scanned with OKEN Scanner

moni fără un chiuretaj prealabil expune la hemoragii puternice o dată cu suspendarea hormonizării.

Dacă totuşi sîntem obligaţi să nu practicăm chiuretajul uterin este necesar — cum este cazul la fetiţe sau la pubere — să administrăm testosteron, 10 mg, zilnic sau la 2 zile, pînă la oprirea sîngerării uterine, cu o hormonizare de siguranţă pentru alte 2 săptămîni, în care nu administrăm mai mult de 160 mg, fracţionat în doze de 10 mg, la 3-4 zile interval.

Testosteronul produce o atrofie a mucoasei uterine hipertrofice şi hiperplazice, împiedicînd astfel apariţia hemoragiei masive, care poate surveni după administrare de progesteron.

Uneori se obţin rezultate foarte bune numai prin administrare de testosteron sau de extract lipidic de testicul de berbec şi de taur.

După administrarea de testosteron se administrează progesteron, cu intenţia de a restabili un ciclu uterin normal.

Se administrează zilnic 5—10 mg progesteron, din ziua a 18-a de la chiuretaj, timp de 4—5 zile, apoi o pauză de 10 zile, în aşteptarea unei menstre. Dacă aceasta are caracter hemoragic şi dă impresia că tinde să se prelungească administrăm din ziua a cincea a menstrei zilnic cîte 10 mg testosteron, pînă la oprirea ei.

Aplicarea acestei scheme mixte de tratament ne-a dat rezultate foarte bune în toate cazurile.

S-a recomandat administrarea de sînge de gravidă din primele 3 luni ale sarcinii. În această epocă, sîngele conţine cantităţi mari de gonadotropi, care produc formarea de corpi galbeni şi apariţia progesteronului endogen. Uneori rezultatele sînt foarte bune.

În ovaropatia hiperhormonală amenoreică trebuie să restabilim oscilaţiile ritmice ale nivelului estrogenic şi progesteronic. Se recomandă un tratament mixt cu stilbestrol, cîte 5 mg zilnic, timp de 10 zile, sau estradiol, 200 000—300 000 u., într-o perioadă de 20 de zile, urmat de administrarea timp de 5 zile a 5—10 mg progesteron pe zi, apoi 10 zile pauză, în care timp apare de obicei menstra. Se repetă tratamentul pînă la restabilirea unui ciclu normal. Tratamentul leziunii ovariene se face chirurgical şi roentgenterapic.

Ovariectomia totală este contraindicată, cu excepţia tumorilor bilaterale.

Roentgenterapia va fi evitată la femeia tînără, pentru că este urmată de o suspendare a funcţiilor ovariene pentru timp îndelungat. Poate fi în schimb aplicată la femei în perioada de postmenopauză.

Iradierea ovarelor dă rezultate în 100% din cazuri. S-a recomandat şi radioterapia hipofizară, datorită intervenţiei în patogenie a hipersecreţiei de gonadotrop foliculostimulant.

În metropatia hemoragică s-a recomandat şi aplicarea de radiu intrauterin. Acest tratament dă rezultate în 80% din cazuri, cu avantajul de a nu produce o insuficienţă ovariană, ca roentgenterapia.

În ovaropatia sclero-chistică (micropolichistică), tratamentul chirurgical dă cele mai bune rezultate şi mai puţin terapia hormonală. Ovariectomia bilaterală nu este indicată decît la femeile în postmenopauză sau în cazurile cu tumori voluminoase.

Este recomandabilă decorticarea ovarului, cu rezecţia parţială.

În cazurile de ovaropatie sclero-chistică însoţite de dureri ovariene se recomandă denervarea bilaterală a ovarelor, care poate în unele cazuri să influenţeze în bine şi leziunea ovariană. În ovaropatia sclero-chistică, roentgenterapia, radiuterapia şi hormonoterapia au dat rezultate mediocre, inferioare tratamentului chirurgical.

În foliculoame este indicată extirparea ovarului purtător al tumorii. Intervenţia este contraindicată numai la bolnavele cu o stare generală rea sau la cele purtătoare de metastaze întinse.

Scanned with OKEN Scanner

HIPERFOLICULINISMUL FUNCŢIONAL

Hiperfoliculinismul funcţional este caracterizat prin apariţia semnelor de exces estrogenic, exprimate pe tractul genital, pe mamelă şi pe diverse aparate sau sisteme. Interesarea acestora este inegală ca întindere şi intensitate.

Simptomatologie. Femeile cu hiperfoliculinism netumoral au, îndeosebi în cele 10—12 zile care precedă apariţia menstrei, cele mai intense tulburări, care se atenuează sau dispar o dată cu instalarea fluxului menstrual. Ca tablou simptomatic, ele prezintă: senzaţie de greutate, uneori dureroasă, în micul bazin şi în lombe, apariţia unei secreţii vulvare, edeme ale feţei sau pretibiale, congestia sînilor cu mastodinie etc.

Tulburările vegetative sînt la fel de intense: valuri de căldură, crize de transpiraţie, labilitate vasomotoare, cefalee, a cărei intensitate creşte premenstrual, crize de astm, de coriză spasmodică, o uşoară hipertensiune etc.

Pot apărea de asemenea reactualizări ale simptomelor viscerale: crize dureroase în gastrite şi duodenite, hematemeze, poliurii, colici renale şi biliare, crize de colită, hemoptizii etc.

Ansamblul acestor manifestări atît de variate are o geneză comună în excesul de foliculină, care determină în ţesuturile periferice hiperemie, congestii şi edeme, cu retenţie de apă şi electroliţi.

Modificările în activitatea nervoasă superioară, semnalate la hiperfoliculinismul tumoral, se regăsesc şi în cel funcţional. Sînt cunoscute îndeosebi în perioada premenstruală: creşterea excitabilităţii nervoase, agitaţia motoare, impulsivitatea, manifestările de dromomanie, stările depresive sau hipomaniacale etc.

Hiperfoliculinismul poate determina, dacă persistă multă vreme, modificări morfologice şi funcţionale în sistemul endocrin şi în organele receptoare de estrogeni: adenomatoza tiroidiană, hipertiroidismul, hipocalcemia tisulară, adeno-fibromatoza mamară, fibromul uterin, unele forme de obezitate.

Am găsit asociat hiperfoliculinismul cu unele forme de obezitate, de hipertricoză, de tetanie latentă şi de hipertiroidie.

S-a propus pentru încadrarea acestor forme de endocrinopatii reactive la un hiperfoliculinism funcţional termenul de tireoze de compensaţie sau de endocrinoze hiperfoliculinice.

Examenul tractului genital pune în evidenţă un uter hiperemic, uneori uşor mărit de volum, iar biopsia mucoasei uterine arată o hiperplazie foliculinică în exces, cu o transformare progesteronică normală sau insuficientă.

S-au constatat, în majoritatea cazurilor, un exces de estrogeni urinari şi o citologie vaginală de tip hiperestrogen.

Formele clinice ale hiperfoliculinismului funcţional pot fi sistematizate după predominanţa unor grupe de simptome sau după criteriul patogenic.

În ceea ce priveşte acest ultim criteriu, se poate vorbi de un hiperfoliculinism absolut şi de unul de relaţie.

În prima categorie, excesul secretant de estrogeni este real, exprimînd un tonus funcţional crescut al structurilor producătoare de estrogeni sau al sistemului neuro-hipofizar, care conduce şi întreţine funcţia foliculinosecretantă. Hipertonia ţesuturilor foliculinosecretante ar face trecerea spre ovaropatia tumorală. În aceste cazuri se întîlnesc mai frecvent perioade de amenoree.

Hiperfoliculinismul de sistem este reactiv. Îl găsim ca un simptom al unei boli endocrine sau în stările patologice vegetative. Hiperfoliculinismul din hipertiroidie şi din stările maniacale se încadrează în această formă clinică patogenică.

Scanned with OKEN Scanner

Hiperfoliculinismul de relaţie apare uneori în perioada progesteronică a ciclului şi este în realitate expresia unei insuficienţe hormonale antagoniste progesteronice şi androgene.

Hiperfoliculinismul de relaţie apare în prima perioadă a menopauzei, în stările febrile ale infecţiilor cronice şi ale intoxicaţiilor.

Diagnosticul hiperfoliculinismului funcţional se face în primul rînd cu hiperfoliculinismul tumoral şi, în interiorul sindromului, cu formele lui patogenice.

Ne servim în acest scop de simptomele descrise, de datele culese prin examenul ginecologic, de excesul de estrogeni, 17-cetosteroizi şi pregnandiol în urină, de examenul citovaginal şi de biopsia mucoasei uterine.

Prognosticul hiperfoliculinismului funcţional este bun. Hiperfoliculinismul persistent poate duce la apariţia endocrinopatiilor de corelaţie şi a complicaţiilor viscerale şi tisulare.

Patogenia hiperfoliculinismului funcţional devine explicabilă prin hipertonia sistemului endocrino-secretor estrogen, prin reactivitatea exagerată a ţesutului receptor ovarian la gonadostimuline sau a ţesuturilor periferice la foliculină şi prin perturbarea raportului cantitativ dintre estrogeni, pe de o parte, progesteron şi androgeni, pe de altă parte.

Tratamentul hiperfoliculinismului funcţional decurge din mecanismul lui de apariţie.

Corectarea hipertoniei sistemului endocrino-secretor estrogen se face prin înlăturarea cauzelor care îl întreţin sau a patologiei nervoase şi hormonale care intervine în acest proces.

Reactivitatea locală exagerată se corectează prin tratamentul factorilor locali pelvici şi de tract genital, care o întreţin: inflamaţiile cronice iritative, viaţa sexuală dezordonată etc.

Hiperfoliculinismul de relaţie se tratează prin stimularea secreţiei de progesteron cu gonadotropi coriali, administraţi între zilele a 13-a şi a 20-a ale ciclului, cîte 300—500 u. pe zi, şi prin administrarea de epifizan şi testosteron în cele 10 zile care precedă menstra.

Se vor utiliza în combinaţie cele 2 substanţe, fără a depăşi 10 mg testosteron la fiecare injecţie, administrată zilnic sau la 2 zile, între ziua a 20-a şi a 26-a a ciclului.

Evident că pentru ciclurile scurte se va adapta cronologia tratamentului la durata lor.

OVAROPATIA HIPERPROGESTERONICĂ
(chistul corpului galben; corpul galben persistent, metropatia hemoragică sau amenoreică)

Sindromul hiperprogesteronic este o stare morbidă caracterizată printr-o secreţie excesivă de progesteron, tulburări menstruale şi metropatie, datorită apariţiei şi persistenţei unui corp galben sau formării unui luteom chistic.

Datorită existenţei ultimului element citat, sindromul este bine definit morfopatologic. În clinică nu trebuie confundat cu disfuncţiile ovariene, în care există tulburări menstruale asemănătoare şi în care este vorba de ruperea raportului cantitativ fiziologic dintre foliculină şi progesteron.

Simptomatologie. Cele mai caracteristice forme clinice sînt date de tulburările menstruale, expresie a modificărilor care se produc în mucoasa uterină. Ciclul menstrual dispare; bolnavele sînt amenoreice în perioade variabile ca durată. Amenoreea se poate termina prin sîngerări, simptom care impune diagnosticul diferenţial cu metropatia hemoragică.

Hemoragiile care apar în chistul corpului galben se pot explica prin dispariţia acestuia la un moment dat sau prin variaţii bruşte ale estrogenilor. S-a susţinut că un exces

Scanned with OKEN Scanner

de progesteron este capabil să producă o metropatie de tip proliferativ, dacă uterul este supus unei traume iritative. Cercetările experimentale au arătat că acest fenomen este real.

În tractul genital şi anexe apar tulburări caracteristice: uterul creşte de volum; în mucoasă apare o transformare progestativă persistentă şi ea nu se elimină lunar ca la femeia normal menstruată. În consecinţă se instalează amenoreea.

S-a susţinut că, în 3,2% din cazuri, corpul galben persistent se însoţeşte de o endometrioză.

Glandele mamare cresc de volum şi se pigmentează ca într-o sarcină. În unele cazuri, ele secretă colostru.

La examenul ginecologic se palpează uneori tumoarea chistică. În cele mai multe cazuri aceasta se pune în evidenţă numai prin laparotomie.

Trebuie să reţinem că, în cazurile unde presupunem existenţa unui chist al corpului galben, examenul regiunii ovariene trebuie făcut cu prudenţă, pentru a evita ruperea chistului şi hemoragia intraperitoneală consecutivă.

Femeile purtătoare ale unui chist al corpului galben au impresia, din cauza simptomelor citate mai sus, că sînt însărcinate. Amenoreea, hipertrofia glandelor mamare, apariţia colostrului, senzaţiile interoceptive din zona utero-ovariană dau bolnavelor această impresie şi uneori chiar convingere.

Eliminarea crescută de gonadotropi în urină, în unele cazuri de chist al corpului galben, îngreunează diagnosticul cu o sarcină.

Evoluţia unui chist luteinic este variabilă, pe un fond de cronicitate comun tuturor cazurilor.

Chistul luteinic se poate resorbi spontan. În aceste cazuri, apariţia unei hemoragii uterine marchează acest fenomen, care este urmat de instalarea unui ciclu utero-ovarian normal.

Unele chisturi evoluează cu simptome atenuate şi sînt găsite în ovare la intervenţiile abdominale executate pentru alte cauze.

În cazuri mai rare, chisturile se pot rupe din diverse motive: examen ginecologic brutal, traumatisme locale sau generale etc.

Există de asemenea tendinţa la recidivă după extirpare, dacă apariţia corpului galben chistic este determinată de cauze extraovariene.

Formele clinice ale sindromului hiperprogesteronic sînt determinate de existenţa tumorii luteinice şi de expresia ei uterină.

Forma amenoreică este cea mai frecventă în cazurile cu chist luteinic. Simptomele ovariene sînt ale unei tumori decelabile la examenul ginecologic şi generatoare de semne subiective şi obiective locale. Simptomele uterine sînt ale unei pseudosarcini incipiente: mărirea de volum a uterului, hipertrofia şi turgescenţa sînilor, amenoreea etc.

Forma hemoragică este caracterizată prin hemoragii profuze şi durabile, cu eliminare de mucoasă uterină progestativă.

Predominanţa hemoragiilor uterine justifică termenul de metropatie hemoragică deciduiformă, care trebuie diferenţiată de metropatia hemoragică hiperfoliculinică.

Diagnosticul ovaropatiei hiperprogesteronice trebuie făcut cu ajutorul semnelor funcţionale clinice, al examenului ginecologic, al biopsiei de mucoasă uterină şi al dozărilor hormonale.

Este posibil ca toate datele culese prin aceste mijloace să nu permită un diagnostic de certitudine. S-a susţinut că acesta nu poate fi obţinut decît prin laparotomie.

Este necesar să diferenţiem hiperluteinismul de ovaropatia hiperfoliculinică amenoreică şi hemoragică, de disfuncţia ovariană cu amenoree, de sarcină şi îndeosebi de sarcina ectopică.

Scanned with OKEN Scanner

Ruptura chistului luteinic impune diagnosticul diferențial cu toate afecțiunile cuprinse în termenul de abdomen acut și îndeosebi cu sarcina ectopică hemoragică.

Pentru diferențierea amenoreei hiperprogesteronice de amenoreea hiperfoliculinică, biopsia de mucoasă uterină și dozarea foliculinei în urină ne dau elementele cele mai caracteristice.

Disovaria simptomatică, cu perioade de amenoree, poate fi diferențiată prin semnele de insuficiență hipofizară asociată, prin evoluția semnelor unei afecțiuni endocrine sau organice, prin leziunile locale de tip inflamator din bazin, prin scăderea gonadotropilor în urină, ca și a pregnandiolului.

Diagnosticul cel mai dificil rămîne totuși cu sarcina ectopică. Apariția precoce a gonadotropului luteinizant în sarcină și creșterea pregnandiolului urinar pot ajuta stabilirea diagnosticului diferențial.

Este evident că în aceste cazuri ne vom servi de semnele clinice locale și generale care le pot diferenția.

Prognosticul unei ovaropatii hiperprogesteronice este benign. Ruptura chistului luteinic face necesară intervenția de urgență și extirparea tumorii.

Ruptura chistului luteinic și hemoragia consecutivă pot întuneca prognosticul.

Etiologie. Secreția exocrină de progesteron poate fi provocată de o tumoare a corpului galben, de un corp galben persistent sau de corpi galbeni determinați de luteostimulina produsă printr-o hiperhipofizie gonadotropă sau de tumori de origine corială, care secretă prolan.

Chistul luteinic nu este frecvent, deși s-a susținut existența lui în 9% din cazuri. Această statistică trebuie privită cu rezervă din cauza dificultăților pe care le întîmpinăm în diferențierea corpului galben persistent de cel chistic.

Cercetările experimentale ne ajută să înțelegem apariția chisturilor luteinice multiple, dar nu pe aceea a chistului solitar.

Experiențele făcute la rozătoare au arătat că administrarea prelungită de gonadotrop produce apariția de numeroși corpi galbeni. De asemenea, la șobolan apar corpi galbeni chistici după administrarea concomitentă de gonadotropi și de foliculină.

Observațiile clinice confirmă acest mecanism; o dovadă o constituie apariția corpilor galbeni chistici în ovarele femeilor purtătoare de tumori producătoare de gonadotropi (mola hidatiformă, corio-epiteliomul, tumorile hipofizare).

Morfopatologia ovaropatiei hiperprogesteronice este caracterizată prin tumoarea chistică luteinică și prin transformările progestative persistente ale mucoasei uterine.

Corpul galben chistic seamănă cu corpul galben normal, cu deosebirea că în partea sa centrală conține un chist plin cu lichid. Dimensiunile sale nu depășesc pe cele ale unei nuci. Chistul este solitar.

Pereții chistului luteinic sînt căptușiți cu un strat de celule luteale. În pereții chistului pot apărea și insule sau cordoane de țesut conjunctiv.

Capacitatea proliferativă a chistului luteinic este redusă.

Mucoasa uterină are aspectul persistent al fazei secretoare a unui ciclu normal.

Tratamentul de fond al chistului ovarian este extirparea sa, cu conservarea restului de țesut ovarian. Extirparea chistului se face uneori și în condițiile dramatice ale unei rupturi, cu inundație peritoneală. În unele cazuri, în ovarul rămas poate să se formeze un nou chist luteinic.

Indicația operatoare trebuie făcută după stabilirea precisă a diagnosticului și în urma observării tendințelor evolutive ale chistului luteinic.

În metropatia hemoragică progesteronică se practică chiuretajul uterin.

Scanned with OKEN Scanner

MENOPATIILE DISOVARICE
(patologia menstruaţiei)

Sub termenul de menopatie sînt cuprinse modificările patologice cronologice sau cantitative ale menstrei, cunoscute sub termenii de: amenoree, oligomenoree, polimenoree, hipomenoree şi metroragie.

Este evident că numai o parte din această menopatologie este datorită unei leziuni ovariene sau unei tulburări funcţionale a sistemului reglator neuro-umoral al endocriniei ovariene.

Apariţia unei amenoree sau polimenoree poate fi datorită unei leziuni sau unor tulburări funcţionale, ale hipofizei, tiroidei, suprarenalei etc., după cum poate fi unul din simptomele numeroase ale unor boli viscerale, metabolice sau de sistem. Nu mai puţin frecventă este această menopatologie în bolile aparatului genital: metrite, salpingo-ovarite, tumori etc.

Din această cauză, tulburările menstruale se situează la graniţa endocrinologiei, a ginecologiei şi a medicinei interne, interesînd în egală măsură diagnosticul şi tratamentul diverselor boli din cele 3 domenii mai sus-citate. Această concluzie este confirmată şi de acele cazuri în care coexistă o patologie complexă interesînd aparatul endocrin, visceral şi genital.

Este evident că din această cauză tulburările menstruale au în majoritatea cazurilor un caracter simptomatic, de o mare valoare pentru diagnosticul şi prognosticul diverselor boli şi sindrome.

Astfel, amenoreea are valoarea unui indicator de gravitate în boala Addison, în acromegalie, în tireotoxicoză, ca şi în apariţia şi în evoluţia unei tuberculoze pulmonare, a unei boli cardiace sau a unei metropatii.

Tulburările menstruale pot avea o etiologie foarte variată. Orice agent patogen sau factor de mediu capabil să tulbure troficitatea şi capacitatea funcţională a ovarului, metabolismul hormonilor sexuali, sistemul reglator al endocriniei ovariene sau reactivitatea tractului genital pot face să apară o amenoree, o polimenoree etc.

În etiologia menopatiilor putem găsi deci tumorile şi inflamaţiile ovariene, intervenţiile operatoare mutilante pe tractul genital, procesele tumorale proliferative sau distructive ale hipofizei, diencefalopatiile virotice sau microbiene (provocate de sifilis, tuberculoză etc.), infecţia tuberculoasă localizată în diverse organe etc.

Oricare ar fi însă natura agentului patogen, în ultimă instanţă se produce o insuficienţă sau un exces al criniei ovariene sau o modificare în plus sau în minus a reactivităţii tractului genital la estrogeni şi la progesteron.

De o mare importanţă pentru descifrarea etiologiei şi a patogeniei este recunoaşterea caracterului organic sau funcţional al unei tulburări menstruale. Caracterul clinic şi vîrsta bolnavei ne ajută să clarificăm acest aspect de o importanţă deosebită pentru înţelegerea procesului morbid individual şi pentru dirijarea terapeuticii. Situaţia din acest punct de vedere poate fi diferită, în funcţie de forma clinică. Astfel, în amenoree, probabilitatea organicităţii este mai mare la pubertate şi scade la maturitate, în timp ce în polimenoree, situaţia este inversă.

Există o amenoree fiziologică de sarcină şi de alăptare, care nu se tratează şi care trebuie avută în vedere în momentul stabilirii diagnosticului.

Oricare ar fi caracterul unei menopatii, problema diagnosticului constituie unul din aspectele cele mai dificile şi mai hotărîtoare. Este totdeauna necesar să se procedeze la un examen general al bolnavei, dînd o atenţie deosebită bolilor viscerale sau infecţioase cronice

Scanned with OKEN Scanner

(tuberculoză, viroze, nefrite, diabet etc.); este de asemenea necesar un examen al aparatului endocrin, al sistemului nervos şi în sfîrşit un examen ginecologic.

Cele mai frecvente erori de diagnostic în menopatii sînt datorite desconsiderării principiului obligatoriu al examenului general şi al celui ginecologic.

Endocrinologia modernă ne pune la dispoziţie o serie de metode şi procedee, capabile să contribuie la descifrarea unei menopatii. Totdeauna vom căpăta elemente de mare valoare prin: biopsia de endometru, explorarea citologiei vaginale, dozările de hormoni în urină, studiul temperaturii în decursul ciclului şi radiografia şeii turceşti.

Biopsia de endometru este bine pusă la punct, atît ca tehnică de recoltare, cît şi ca posibilităţi de interpretare. O serioasă contraindicaţie a biopsiei de endometru este neoplasmul uterin, pe care trebuie să-l eliminăm înainte de a decide efectuarea ei.

Cu ajutorul citodiagnosticului endometrial se poate stabili intensitatea proliferării endometrului şi prin aceasta, gradul de secreţie şi de impregnare foliculinică, precum şi transformarea secretoare datorită progesteronului. Imaginile endometrului, reflectînd acţiunea celor 2 hormoni, sînt un element decisiv pentru diagnosticul amenoreelor hipo- şi hiperhormonale sau al hiperfoliculinismului metroragic.

De o mai largă aplicare este diagnosticul cito-vaginal, care constituie un excelent indicator al nivelului estrogenic şi, mai puţin, al celui progesteronic. Numărul şi aspectele citologice ale celulelor vaginale sînt utilizate în acest scop. Apariţia celulelor profunde nucleate, a celulelor cornificate, a leucocitelor, a raportului numeric dintre aceste elemente, picnoza sau aspectul normal al nucleului sînt tot atîtea criterii de răspuns al mucoasei vaginale la estrogeni.

Este recomandabil să se facă mai multe prelevări vaginale, la 5—7 zile interval, de 3 ori, în timp de 15—20 de zile. O proporţie de 50—80% celule cornificate eozinofile este un bun indicator de secreţie suficientă sau excesivă de estrogeni, bineînţeles ţinîndu-se seama şi de data prelevării.

Dozarea estrogenilor şi a gonadostimulinei în urină este indicată pentru a preciza caracterul primitiv hipofizar sau ovarian al unei menopatii. Absenţa sau existenţa unei cantităţi reduse de estrogeni şi creşterea gonadostimulinei în urină constituie un excelent indicator al amenoreei primare.

În unele cazuri ne poate ajuta măsurarea temperaturii rectale în decursul ciclului. Bolnava trebuie instruită amănunţit de felul în care să-şi ia temperatura, dimineaţa imediat după deşteptare, şi de obligaţia de a nota toate evenimentele neprevăzute care ar putea influenţa nivelul termic: expunere la frig, oboseală, insomnie etc.

Radiografia selară ne poate da de asemenea informaţii complementare preţioase referitoare la morfologia hipofizei, ca indicator posibil al unei insuficienţe, hiperfuncţii sau tumori. O şa turcească redusă de volum este fără îndoială un indicator de hipotrofie hipofizară, după cum una mărită sau cu contur deformat este un indiciu de tumoare hipofizară.

*

Categoriile clinice ale menopatiilor prezintă o serie de particularităţi care trebuie cunoscute pentru deosebita lor importanţă practică.

AMENOREEA

În timpul sarcinii, alăptării şi la menopauză există o amenoree fiziologică. Despre tulburările menstruale din climacteriu şi îndeosebi despre amenoree ne-am ocupat în capitolul corespunzător, iar celelalte 2 forme (amenoreea din timpul sarcinii şi alăptării), dat fiind caracterul lor fiziologic, nu vor fi tratate în acest capitol.

Scanned with OKEN Scanner

Este necesar totuşi să arătăm că persistenţa menstrei în timpul sarcinii este o excepţie, întîlnită în 5 cazuri din 10 000. Suspendarea menstrei este constantă în sarcina extrauterină. Este cunoscut faptul că hemoragiile care apar în sarcina aberantă au valoarea unui semn de accident evolutiv.

Amenoreea de lactaţie este frecventă la femeile care alăptează (23% după unele statistici, după altele proporţia ar fi de 60%).

Cu mult mai numeroase sînt amenoreele patologice, care pot apărea în cele mai variate boli sau sindrome, care afectează tractul genital, sistemul endocrin sau organismul în totalitate.

Un aspect interesant referitor la diagnosticul unei amenoree merită să fie clarificat. Este vorba de momentul instalării ei. S-a susţinut că diagnosticul de amenoree se poate afirma dacă menstra a încetat de 1 an sau de cel puţin 6 luni. Într-un studiu recent s-a susţinut că o întrerupere de 3 luni, la o femeie cu ciclu regulat, ne îndreptăţeşte de asemenea să susţinem diagnosticul de amenoree.

În diferenţierea amenoreelor este necesar să ne servim în sinteză de informaţiile culese, atît din istoria clinică a cazului, cît şi din rezultatele examenelor complementare: general, ginecologic şi biologic.

Experienţa cumulată a clinicienilor a condus la diferenţierea a 2 mari categorii de amenoree: primară şi secundară.

AMENOREEA PRIMARĂ

Amenorea primară reprezintă lipsa de apariţie a menarhei (prima menstruaţie).

Simptomatologia amenoreei primare este bogată şi variată de la caz la caz, datorită existenţei sau absenţei tulburărilor somatice de dezvoltare, sexualizării secundare, malformaţiilor tractului utero-vaginal şi sindromelor de intersexualitate.

Oricare ar fi tabloul dat de factorii citaţi mai sus, totdeauna vom găsi ca un element constant atrofia uterului, vaginului şi vulvei. Nedezvoltarea tractului genital exprimă infantilismul genital, datorit la rîndul lui insuficienţei ovariene estrogene.

La femeile cu amenoree primară, care au în acelaşi timp semnele unei slabe sexualizări secundare, trebuie să căutăm cu atenţie existenţa malformaţiilor tractului genital, malformaţii care pot fi relativ frecvente.

La bolnavele cu amenoree primară, la care coexistă atrofia tractului genital cu absenţa sexualizării somatice, trebuie să studiem apartenenţa cazului la una din categoriile clinice de infantilism. Este cunoscut faptul că în nanismul cu infantilism există o amenoree primară, datorită insuficienţei hipofizare somato- şi gonadostimulante. Bolnavele aparţinînd acestei categorii au înălţimea sub limita inferioară a normalului; ele prezintă o slabă dezvoltare a scheletului, articulaţiilor şi musculaturii (oasele sînt subţiri, articulaţiile au o laxitate exagerată, musculatura este hipotrofică etc.), o microsplanhnie şi o capacitate energetică scăzută.

Trebuie să reamintim că în această categorie s-au diferenţiat formele clinice ale nano-infantilismului hipofizar sau tiroidian şi ale microsomiei congenitale. În nano-infantilismul hipofizar şi în microsomia congenitală este vorba de o insuficienţă hipofizară, datorită unor cauze infecţioase, toxice sau tumorale.

Tulburările de dezvoltare, care pot însoţi o amenoree primară, nu se reduc exclusiv la nano-infantilism, existînd bolnave la care infantilismul şi absenţa menstrelor coincid cu semnele unei creşteri exagerate în înălţime, cu eunucoidismul sau gigantismul.

Amenoreea primară a femeilor eunucoide şi gigante este expresia unei insuficienţe hipofizare gonadostimulante, asociată cu o hiperactivitate a hormonului somatotrop. Dar pot

Scanned with OKEN Scanner

exista cazuri în care ambii hormoni sînt în exces, așa cum o arată excreția crescută de gonadostimulină în urina unor femei gigante sau eunucoide, în aceste cazuri fiind vorba de o hiperactivitate compensatoare a hipofizei la anovaria congenitală sau dobîndită în perioada prepubertară.

O formă deosebită, relativ rară, este amenoreea primară, care însoțește sindromele de intersexualitate: ginandroismul, virilismul etc.

În forma clinică recent izolată a sindromului de agenezie ovariană, sindromul Turner-Șereșevski, amenoreea primară este un semn caracteristic, pe lîngă nanism, infantilism și gît palmat. În acest sindrom, gonadostimulina este crescută.

Etiologia amenoreei primare este reprezentată de factori infecțioși (mai ales sifilis, tuberculoză), toxici (etilism), tumorali (tumori hipofizare și ovariene), leziuni ale gonadelor în perioada embrionară, carențe energetice și vitaminice prelungite etc. Toți acești factori sînt capabili să acționeze asupra ovulelor, oului sau embrionului, producînd degenerarea lor.

Aceiași agenți patogeni pot interveni și în decursul vieții extrauterine, după vîrsta de 7 ani și mai ales la prepubertate.

Cu cît acțiunea factorilor patogeni are loc într-o perioadă mai timpurie a dezvoltării, cu atît leziunile sînt mai grave și mai numeroase. Amenoreea primară coexistînd cu malformațiile tractului genital, cu agenezia ovariană sau cu formele grave ale microsomiei, trădează o intervenție a factorilor patogeni în perioada embrionară. Formele disociate sau fruste ale nano-infantilismului sînt realizate printr-o acțiune mai tardivă, îndeosebi în etapa de început a maturației sexuale.

AMENOREEA SECUNDARĂ

Oprirea menstrei la o femeie care un timp, variabil ca durată, a avut un ciclu menstrual mai mult sau mai puțin regulat, se numește amenoree secundară.

Amenoreea secundară este cu mult mai frecventă decît cea primară. Ea se întîlnește la toate vîrstele, îndeosebi la femeia matură, în timp ce amenoreea primară este mai frecventă la pubertate și în primul deceniu al perioadei mature.

Amenoreea secundară are valoarea unui simptom foarte frecvent și caracteristic în bolile acute și cronice cu caracter general, în bolile sistemului endocrin și ale diverselor organe și în afecțiunile localizate ale tractului genital.

În unele cazuri, amenoreea secundară exprimă semeiologic o tulburare funcțională, alteori o leziune organică (așa cum este cazul în afecțiunile inflamatoare ale tractului genital).

Oricare ar fi cauza unei amenoree secundare și caracterul ei funcțional sau lezional, totdeauna ovarul este interesat, ca o stație obligatorie, dar nu unică.

Din cauza caracterului ei simptomatic, amenoreea secundară trebuie cuprinsă în ansamblul tipologic al diverselor boli și sindrome din care face parte. Acest fapt ar obliga repetarea unui vast capitol al patologiei, ceea ce, evident, nu este posibil și nici necesar.

Reamintim că examenul clinic complet al bolnavei și practicarea celorlalte examene necesare pentru precizarea diagnosticului etiologic și patogenic al unei amenoree dau coeficientul de siguranță al unei juste încadrări morbide, cu toate consecințele terapeutice care decurg.

Examenul ginecologic scoate în evidență o gamă întreagă de semne, mergînd de la hipotrofie pînă la hipertrofia tractului genital, de la insuficiența circulatoare pînă la hiperemie și congestie etc.

Etiologia amenoreei secundare este reprezentată de o serie foarte variată și numeroasă de stări morbide, ai căror factori patogeni au provocat la rîndul lor, direct sau indirect, oprirea menstrelor.

Scanned with OKEN Scanner

Bolile generale febrile, acute şi cronice, pot provoca sistarea menstrelor. În bolile infecţioase acute, ca febra tifoidă, paludismul, gripa însoţită de complicaţii, pneumoniile etc., amenoreea apare cu mare frecvenţă în perioada de convalescenţă, în directă legătură cu gravitatea lor şi cu gradul de epuizare a organismului.

În bolile cronice, evoluţia de lungă durată şi caracterul caşectizant favorizează apariţia amenoreei. Sistarea menstrei poate fi considerată ca banală şi indicatoare de gravitate în sclerozele cardio-renale, în cirozele hepatice, în neoplasm, în caşexia alcoolică sau tuberculoasă, în diabet etc.

De un deosebit interes practic este amenoreea în faza preliminară a unei tuberculoze pulmonare, ca şi aceea din faza ei declarată. Oprirea menstrei apare în unele cazuri ca o reacţie de apărare. Observaţiile clinice au arătat că păstrarea ciclului este defavorabilă evoluţiei leziunilor tuberculozei pulmonare. La fiecare impregnare foliculinică menstruală se produc congestii de focar, care extind leziunea şi fac să apară hemoptizii.

Amenoreea secundară bolilor şi sindromelor endocrine este de asemenea bine cunoscută din tabloul simptomatic al acestora.

Patologia hipofizară ocupă primul loc din acest punct de vedere. Amenoreea este foarte frecventă în: caşexia hipofizară, sindromul adipozo-genital, adenomul cromofob, acromegalia, gigantismul, boala Cushing.

Patologia suprarenalei şi tiroidei urmează imediat ca frecvenţă. Este bine cunoscută amenoreea care apare în insuficienţa suprarenală cronică, în sindromul suprareno-genital, în boala Basedow, în mixedem etc.

Tot în categoria amenoreelor secundare de origine endocrină trebuie să clasăm amenoreea *post partum*. În aceste cazuri este vorba de forme oligosimptomatice ale sindromului Sheehan.

În alte cazuri este vorba mai curînd de o hiperfuncţie hipofizară, aşa cum se poate deduce din apariţia, o dată cu amenoreea, a obezităţii, a retenţiei de apă şi sare şi a hipertensiunii arteriale.

Amenoreea secundară din bolile endocrine este simptomatică: are un prognostic determinat de evoluţia endocrinopatiei şi un tratament care trebuie integrat în terapeutica acesteia.

Amenoreea secundară prin carenţă energetică şi vitaminică se încadrează în tipul de amenoree care se datoreşte unei tulburări de metabolism, ce afectează întregul organism. Aici este vorba nu de sisteme şi aparate, ci de metabolismul acestora.

Numeroşi autori au studiat această formă de amenoree. Procentul la care s-a ridicat această perturbare a ciclului a fost variabil, în diferite ţări, între 1,2 şi 7. Totodată se produc modificări regresive ale tractului genital, cu atrofii uşoare în 45% din cazuri şi accentuate în 18%.

Biopsia endometrială a pus în evidenţă o atrofie a mucoasei uterine în 42% din cazuri. Posibilitatea sarcinii la un număr de femei cu amenoree carenţială ne arată că ovulaţia poate fi păstrată.

Prognosticul acestor amenoree carenţiale este benign. O dată corectată insuficienţa lipo-protidică şi hormonală, ciclul menstrual revine la normal.

Amenoreea ginecopatelor este o altă formă clinică. Menstra nu mai are loc în infecţiile tractului genital, ca: anexite, metrite, utero-salpingite, ovarite. La baza acestor leziuni se găseşte infecţia gonococică, sifilisul, tuberculoza, colibaciloza etc.

Tumorile ovarului (teratomul, chistul ovarian, chistul corpului galben etc.) pot provoca şi ele apariţia unei amenoree. Un loc deosebit de important îl ocupă, ca factori etiologici ai amenoreei secundare, chiuretajul uterin repetat, avorturile provocate, radioterapia utero-ovariană, leziunile provocate de fibroame etc.

Scanned with OKEN Scanner

Amenoreea nervoasă este tipul reprezentativ al amenoreei secundare funcţionale. Sînt cunoscute cazurile de sistare a menstrei după o emoţie puternică. Am avut ocazia să observăm un număr de femei cărora menstra le-a încetat o dată cu deportarea într-un lagăr şi le-a revenit o dată cu eliberarea, chiar în drum spre ţară.

O altă formă de amenoree nervoasă este aceea care apare în manie, schizofrenie etc.

Amenoreea de origine nervoasă are un prognostic relativ bun. Revenirea ciclului menstrual este în acelaşi timp un bun indicator al reechilibrării neuro-endocrine.

Patogenia amenoreei primare şi secundare. Înţelegerea modului de apariţie a unei amenoree este condiţionată de cunoaşterea mecanismului de producere al menstruaţiei normale şi a felului în care acest proces este modificat, pînă la anulare, de factorii patogeni şi de tulburările metabolice şi funcţionale ale diverselor boli şi sindrome.

În mecanismul de producere a menstrei sînt necesare, ca o condiţie *sine qua non*, integritatea sistemului neuro-hipofizo-ovarian şi capacitatea reactivă normală a uterului.

Este foarte clar că orice agent patogen, capabil să împiedice producerea de gonadotropi în hipofiză, să creeze leziuni sau dereglări în centrii infundibulo-tuberieni excito-secretori ai hipofizei sau în mecanismul de secreţie a foliculinei şi a progesteronului, poate duce la apariţia diferitelor forme de amenoree, cu excepţia celei de origine genitală.

Este evident că în asemenea condiţii apare o insuficientă secreţie de gonadotropi, astfel încît nu se mai produce maturarea foliculilor ovarieni şi apariţia corpului galben, sau, în prezenţa hormonilor hipofizari, secretaţi în cantitate normală, ovarele răspund printr-o secreţie insuficientă de estrogeni şi progesteron.

Amenoreea este în majoritatea cazurilor o expresie a insuficienţei sau a absenţei de hormoni estrogeni. Amenoreea hiperhormonală, descrisă de Zondek, caracterizată prin prezenţa unui exces de foliculină în urină, este rară şi de scurtă durată.

În amenoreea primară şi în cea secundară, datorite bolilor generale, endocrinopatiilor, carenţelor alimentare şi neuropatiilor, are loc o dereglare a sistemului neuro-endocrin, care, în mod normal, asigură secreţia hormonilor ovarieni. Această dereglare poate fi realizată prin distrugerea sau prin tulburarea funcţiei uneia din verigile acestui sistem sau prin scăderea receptivităţii ovarelor la gonadotropi.

Această patogenie este confirmată de existenţa cazurilor de amenoree, în care întregul sistem de reglare este anulat funcţional (amenoree primară), şi a acelor amenoree în care o parte din funcţiile endocrine sexuale sînt păstrate (spre exemplu amenoreea primară, în care sînt prezente un număr de caractere sexuale secundare, şi amenoreea secundară, unde se produce ovulaţia şi apar fenomenele vegetative precatameniale).

O altă categorie de amenoree îşi găsesc explicaţia în lipsa sau lezarea uterului, care este organul reactiv la hormonii sexuali producători ai modificărilor ciclice endometriale. Această situaţie o găsim la bolnavele cu histerectomie sau cu localizarea în mucoasa uterină sau în muşchiul uterin a tumorilor şi infecţiilor.

Mucoasa uterină nu răspunde la stimularea estrogenă şi nu se produce nici transformarea progesteronică. În asemenea condiţii nu se mai produce nici denivelarea foliculinică premenstruală, nici hiperemia vaselor, cu necroza consecutivă a mucoasei uterine. Mucoasa uterină se blochează la un nivel areactiv, însoţit de apariţia diverselor modificări regresive în tractul genital.

Diagnosticul unei amenoree este relativ dificil. În primul rînd trebuie eliminate amenoreele fiziologice (de sarcină, alăptare sau menopauză).

Anamneza aprofundată, examenul clinic complet şi îndeosebi al tractului genital sînt obligatorii. La acestea trebuie uneori să adăugăm: biopsia de endometru, examenul cito-vaginal, observarea curbei termice a ciclului, efectuarea unei radiografii selare şi a metabolismului bazal.

Scanned with OKEN Scanner

Cu ajutorul acestui complex de mijloace se poate face un diagnostic etiologic şi patogenic al unei amenoree.

Prognosticul unei amenoree este diferit, după forma clinică şi etiologică. Prognosticul este mai rezervat în amenoreea primară decît în cea secundară, mai ales în amenoreea primară cu infantilism sau cu malformaţii genitale, şi de asemenea în amenoreea în care există o insuficienţă foliculinică accentuată.

Amenoreea secundară (din bolile infecţioase acute şi cronice, cea carenţială, emoţională, sau din endocrinopatiile curabile) are un prognostic bun. Unele amenoree nervoase, de tipul celor întîlnite în anorexia mentală, sînt însă rebele la tratament.

Răspunsul terapeutic, care este un factor important al prognosticului, nu poate fi prevăzut totdeauna cu siguranţă. Amenoree secundare, benigne în aparenţă, se pot dovedi uneori foarte greu vindecabile.

Sarcina este o raritate în amenoreea primară, este mai frecvent posibilă în cea secundară.

Ca regulă generală, în fixarea prognosticului unei amenoree trebuie să fim prudenţi şi să nu-l formulăm decît după o perioadă de observaţie, îndeosebi după gradul de reactivitate terapeutică şi după caracterul ei funcţional sau lezional.

Tratamentul amenoreelor. Terapeutica unei amenoree este la fel de dificilă, ca şi diagnosticul şi prognosticul său. În toate cazurile, primul element necesar pentru stabilirea unei terapii cu şanse de succes este precizarea etiologiei şi a patogeniei.

Tratamentul amenoreei nu este obligatoriu. Trebuie respectată amenoreea femeilor cu tuberculoză pulmonară şi a celor cu inflamaţii în micul bazin.

Indiferent de caracterul primar sau secundar al amenoreei, terapia se va adresa în primul rînd stării generale, prin corectarea condiţiilor de viaţă, indicînd repausul în clinică sau într-un sanatoriu, regimul alimentar şi reechilibrarea sistemului nervos central cu ajutorul medicaţiei calmante şi al psihoterapiei.

Aceste măsuri au o importanţă decisivă în amenoreea secundară a convalescentelor după bolile infecţioase acute, precum şi în amenoreea emoţională sau de origine nervoasă.

În amenoreea secundară endocrinopatiilor şi bolilor viscerale, pe lîngă terapia generală şi echilibrantă trebuie să aplicăm tratamentul specific bolilor endocrine respective. Experienţa ne-a arătat că extirparea adenomului eozinofil într-o acromegalie face să reapară menstra; la fel, extirparea unui adenom cromofob, tiroidectomia în boala Basedow, suprarenalectomia în sindromul suprareno-genital etc.

Un loc important trebuie să-l ocupe în tratamentul amenoreelor fizio- şi balneoterapia.

Pe lîngă tratamentul hormonal, aplicarea helioterapiei şi a razelor ultraviolete sau ultrascurte etc. a dat rezultate foarte bune.

Apele cloruro-sodice, sulfuroase, iodate şi feruginoase dau rezultate excelente în amenoreea ginecopatelor. Este însă necesară aplicarea lor cu discernămînt, ţinînd seama de caracterul uneori evolutiv al leziunilor tractului genital.

Tratamentul hormonal al unei amenoree trebuie individualizat şi condus riguros, ţinînd seamă de forma ei clinică.

Nu orice amenoree secundară trebuie tratată cu hormoni.

În amenoreea primară trebuie, într-o primă etapă, să aducem la un volum normal uterul. Se va administra timp de 3—6 luni cîte 30—50 mg (300 000—500 000 u.) benzoat de estradiol, timp de 20 de zile pe lună, iar în cele 2—3 zile următoare, cîte 30—40 mg progesteron. Se repetă tratamentul după 10—12 zile de pauză. Cu acest tratament, uterul se dezvoltă şi apar hemoragii anovulare provocate prin hormonoterapia indicată.

Scanned with OKEN Scanner

O dată obținut acest rezultat, controlat ginecologic, se trece la etapa a doua, de stimulare cu gonadostimuline. Se administrează în acest scop 200—500 u. prolan, la 2 zile, în total 10 injecții, apoi urmează o pauză de 10—12 zile.

La acest tratament se adaugă, dacă există semne de hipotiroidism, doze mici de tiroidă uscată, care nu trebuie să depășească — după experiența noastră — 0,05 g pe zi, administrate timp de 4—5 zile pe săptămînă.

În amenoreele secundare cu atrofie uterină se va aplica tratamentul după schema de mai sus. În cele fără atrofie uterină, medicația de ordin general și local stimulator (fizioterapie, balneoterapie) va da cele mai bune rezultate.

Și în aceste cazuri se administrează 10—20 mg benzoat de estradiol, în 10 injecții, timp de 20 de zile, urmat sau nu de administrarea a 20—30 mg progesteron pe zi, timp de 3—4 zile.

În formele cu hiperfoliculinism relativ și cu deficit de progesteron se vor administra în partea a doua a ciclului cîte 20—50 mg progesteron pe zi.

În unele cazuri de amenoree s-au obținut rezultate bune prin administrare concomitentă de estradiol (2—5 mg) și progesteron (20 mg).

OLIGOMENOREEA ȘI HIPOMENOREEA

Oligomenoreea și hipomenoreea constituie a doua categorie de tulburări menstruale, care pot fi de origine ovariană. După cum se știe, hipomenoreea constă într-o reducere cantitativă a fluxului menstrual, iar oligomenoreea, într-o rărire a ciclurilor.

Observația clinică ne-a arătat că oligo- și hipomenoreea sînt tulburări care precedă instalarea unei amenoree. Din această cauză sînt autori care nu le acordă un loc deosebit în capitolul menopatologiei.

Totuși, evoluția unei oligo- și hipomenoree nu este totdeauna obligatorie spre amenoree. Sînt tot atît de numeroase cazurile de femei la care, prin schimbarea condițiilor de viață, prin căsătorie sau după sarcină, s-a produs o normalizare a ciclului menstrual.

Oricare ar fi situația, rezultă totuși că oligo- și hipomenoreea pot indica o dereglare a sistemului neuro-hipofizo-ovarian sau o reactivitate redusă a tractului genital, tulburări care sub influența condițiilor de viață favorabile se corectează, iar în cazul în care persistă cele defavorabile, evoluează spre amenoree.

HEMORAGIILE UTERINE FUNCȚIONALE
(hipermenoreea, polimenoreea)

În acest termen se cuprind toate modalitățile de menopatii funcționale, caracterizate prin excesul de sîngerare menstruală.

În cazul cînd menstra survine la intervale mai scurte, cu un flux normal sau crescut, este vorba de o polimenoree. Hipermenoreea (menoragia) caracterizează o menstră cu o mare pierdere de sînge. Metroragiile sînt hemoragiile moderate, care apar în afara datelor ciclului utero-ovarian.

Hemoragiile uterine au, ca și amenoreea, un larg caracter simptomatic. Ele pot fi un semn al unei lezări organice locale sau al unei afecțiuni de sistem, după cum pot fi expresia unei tulburări funcționale a endocriniei ovariene. Din această cauză, polimenoreea, hipermenoreea sau metroragia aparțin în largă măsură capitolelor respective din ginecologie, medicină internă și endocrinologie.

Scanned with OKEN Scanner

Numai metropatiile hemoragice cu caracter funcţional vor reţine atenţia noastră în acest capitol. Ele sînt caracterizate prin ruperea raportului de acţiune dintre estrogeni şi progesteron, asupra mucoasei uterine în primul rînd, ca şi asupra muşchiului şi a vaselor uterine în al doilea rînd.

Apartenenţa unei hemoragii uterine la simptomatologia unui sindrom anatomo-clinic îi dă un caracter bine definit, aşa cum o constatăm în ovarita chistică, în tumorile granuloase etc.

Caracterul organic al unei hemoragii uterine este posibil în cel mai ridicat procent la fetiţe şi după menopauză, iar cel funcţional, la pubertate, în perioada de maturitate şi la începutul menopauzei.

La aceste considerente se adaugă obligaţia de a introduce, în diagnosticul de probabilitate, posibilitatea existenţei unui cancer uterin, exteriorizat într-o primă etapă numai prin sîngerare uterină.

Simptomatologie. Tipologia sîngerărilor uterine funcţionale trebuie elaborată în raport cu caracteristicile ciclului uterin.

Polimenoreea este expresia unui ciclu scurt, redus la 15—20 de zile. Este în general admis că limitele extreme ale unui ciclu menstrual sînt cuprinse între 23 şi 32 de zile.

Dacă menstra survine des, dar la intervale regulate, se poate vorbi de o polimenoree ciclică. Aceasta, la rîndul ei, poate avea un caracter obişnuit ca durată şi flux, sau, dimpotrivă, poate fi hemoragică şi prelungită.

În prima modalitate este vorba de regulă de un ciclu anovular, fapt confirmat de aspectul curbei termice şi de sterilitate, iar în a doua, de o tulburare hormonală, cu prelungirea endocriniei corpului galben.

Polimenoreea poate apărea neregulat, cu o serie de variante în ceea ce priveşte durata şi intensitatea sîngerării. Observaţia clinică a permis notarea următoarelor variante: cicluri neregulate, scurte şi fără pierderi intense sau prelungite de sînge; cicluri neregulate, cu hemoragie prelungită, dar nu intensă; cicluri scurte, cu sîngerare uterină abundentă şi prelungită.

La unele femei, ciclul scurt apare ca o particularitate individuală şi nu trebuie considerat patologic. În asemenea cazuri, ovulaţia se produce mai devreme şi este urmată de o secreţie furtunoasă şi de scurtă durată de estrogeni.

În numeroase cazuri, polimenoreea alternează cu amenoreea sau se combină cu hipomenoreea.

Diagnosticul etiologic al unei polimenoree este tot aşa de dificil ca şi al unei amenoree, sau oligomenoree.

Sîngerarea intermenstruală sau mica menstră este caracterizată prin apariţia unei hemoragii uterine fugitive, de slabă intensitate, în zilele ce urmează ovulaţia. De obicei, sîngerarea intermenstruală se însoţeşte de dureri în bazin şi în lombe. Apariţia ei se datoreşte scăderii mai accentuate a estrogenilor în momentul formării corpului galben. Această interpretare este confirmată de rezultatele bune obţinute prin administrarea de estrogeni.

Polimenoreea sau hipomenoreea, care apar în premenopauză este expresia disovariei acestei perioade, caracterizată prin excesul de estrogeni şi prin deficitul de progesteron. Trebuie acordată o mare atenţie diagnosticului diferenţial cu un fibrom sau neoplasm uterin, în toate cazurile de metropatii survenite în preajma menopauzei.

În apariţia metropatiilor hemoragice funcţionale intervin factorii care tulbură, într-o situaţie sau alta, funcţia sistemului neuro-hipofizo-ovarian, care asigură endocrinia ovarului, precum şi agenţii care modifică metabolismul hormonilor la nivelul receptorilor uterini, al ficatului şi rinichilor. Poate interveni de asemenea perturbarea sistemului hematopoetic, cu apariţia tulburărilor de coagulabilitate.

Scanned with OKEN Scanner

Cea mai frecventă modificare hormonală, care conduce la apariţia metropatiilor hemoragice, este hiperfoliculinismul, cu proliferarea excesivă a mucoasei uterine. Endometrioza, care apare în asemenea condiţii, este exagerarea unui fenomen de altfel normal. Biopsia de endometru arată o creştere a numărului şi straturilor de celule şi a glandelor, care devin chistice. Stroma este hiperplazică şi edematiată, iar vasele dilatate. Aceste modificări caracteristice pentru o endometrioză moderată sînt de întindere şi intensitate considerabile în cazurile cu hiperplazie accentuată, în care endometrul a luat aspectul de şvaiţer.

De un deosebit interes, dar nu surprinzător pentru endocrinologia experimentală, este coexistenţa leziunilor neoplazice cu cele de endometrioză. Într-o statistică recentă, la 25% din cele 104 cazuri de cancer al mucoasei corpului uterin, acesta coexista cu semnele de hiperplazie prin hiperfoliculinism.

Hiperplazia endometrului poate apărea în chisturile foliculare, în ovarita sclerochistică, în tumorile granularei sau ale tecii interne. În cazul lipsei unor leziuni ale ovarelor este vorba de disovariile menstruale hemoragice, care au numai un caracter funcţional.

În aceste cazuri, ovarul continuă să secrete într-o măsură neadecvată foliculină sau aceasta este insuficient inactivată sau excretată. Atîta timp cît nivelul sanguin al folículinei rămîne ridicat, mucoasa proliferează şi hemoragia uterină nu apare; dar de îndată ce se produce o scădere, apar fenomene de necroză, cu descuamarea mucoasei, deschiderea vaselor şi apariţia sîngerării uterine.

Desigur că în aceste fenomene nu trebuie să acceptăm ca factor unic proliferarea mucoasei şi denivelarea foliculinei.

În apariţia metropatiilor funcţionale trebuie să ţinem seama şi de alţi factori şi situaţii morbide.

Sînt cazuri excepţionale în care hemoragiile uterine apar la bolnave care au o mucoasă uterină atrofică. Această situaţie se întîlneşte în postmenopauză.

Chiar existenţa unei hiperplazii endometriale nu conduce obligatoriu la apariţia hemoragiilor uterine. În 15% din cazuri, unde hiperplazia a fost constatată prin biopsie, nu a apărut metropatie.

În sfîrşit, într-un număr de cazuri, polimenoreea apare datorită lipsei ovulaţiei. La aceste femei nu se formează corpul galben şi apare o pseudomenstruaţie.

Pe lîngă hemoragiile uterine prin cauzele citate trebuie să considerăm şi pe acelea prin exces de progesteron, în care se produce o transformare deciduiformă a mucoasei. Este totuşi discutabil în aceste cazuri dacă există un exces real de progesteron sau de fapt nu se produce o transformare progestaţională a unei mucoase prea hiperplazice (prin hiperfoliculinism).

Trebuie să aducem în discuţie în acest capitol şi rolul care revine insuficienţei tiroidiene în apariţia hemoragiilor uterine funcţionale. Numeroase observaţii clinice au arătat apariţia polimenoreei, cu sau fără hipermenoree, şi a metroragiilor în insuficienţa tiroidiană benignă. În aceste cazuri intervine probabil un hiperfoliculinism de relaţie cu hipoluteinism.

Diagnosticul hemoragiilor uterine funcţionale trebuie făcut cu ajutorul anamnezei, al examenului general şi ginecologic şi al probelor de laborator indicate în capitolul introductiv.

Prima afecţiune care trebuie eliminată este cancerul uterin. Condiţiile de apariţie şi vîrsta bolnavei sînt factori ajutători de mare valoare.

La fetiţe, hemoragiile uterine fac parte din simptomele pubertăţii precoce, care de regulă este datorită unei tumori ovariene secretante.

Scanned with OKEN Scanner

La fete, metropatiile au drept cauze, atît afecţiuni generale, ca: boală mitrală, hepatocolecistite, entero-colite, endocrinopatii, tuberculoze, cît şi afecţiuni locale: ovarită sclerochistică, chistul de ovar, tumorile secretante, disovaria funcţională cu hiperfoliculinism etc.

La femeile adulte, diagnosticul diferenţial se va face în primul rînd cu sarcina extrauterină, cu sarcinile întrerupte, cu tumorile uterine (fibrom, sarcom etc.), cu inflamaţiile, cu poziţiile uterine defectuoase etc.

La menopauză va trebui să acordăm o mare atenţie existenţei eventuale a fibromului şi a cancerului uterin.

După menopauză, pe lîngă tumorile uterine sîngerînde (neoplasm, fibrom, polipi etc.), trebuie să ţinem seama de instalarea endometriozei senile (hemoragii prin atrofia mucoasei uterine) şi în unele cazuri foarte rare, de revenirea pentru cîteva cicluri a menstrei.

Terapeutica tulburărilor menstruale hemoragice funcţionale. Locul cel mai important în tratament îl ocupă hormonoterapia. Tratamentul cu extracte glandulare, cu hormoni sau cu alţi agenţi terapeutici cu acţiune pe sistemul endocrin şi pe organele efectoare trebuie să fie la rîndul său riguros individualizat, după situaţia şi forma clinică a metropatiei.

Rezultatele cele mai constante şi prompte le dă propionatul sau acetatul de testosteron. Modul de administrare a acestui hormon a dat naştere la multe discuţii, în urma cărora au fost propuse diferite scheme de tratament.

După unii autori se pot administra pînă la 200—600 mg testosteron pe lună, după alţii, numai 200 mg. Trebuie să reţinem ca un fapt bine demonstrat că riscul de masculinizare (schimbarea vocii, apariţia părului pe faţă etc.) creşte proporţional cu doza de hormon. Observaţiile din literatură şi cele personale ne-au arătat că nu trebuie să depăşim doza de 200—300 mg testosteron lunar.

Testosteronul se administrează în doze de 10 mg, în injecţii, la 2 zile, sau în tablete (metiltestosteron), cîte 10—15 mg pe zi, în cele 2 săptămîni care precedă apariţia menstrei, în menoragiile ciclice.

Foarte bune rezultate se obţin prin administrarea testosteronului, cîte 10—25 mg zilnic, începînd din ziua a patra a menstrei.

Aplicarea acestei scheme de administrare intramenstruală timp de mai multe cicluri succesive, ne-a dat cele mai bune rezultate.

Rezultate asemănătoare se pot obţine în hemoragiile ciclice, prin administrare de gonadotropi corionici (prolan), cîte 200—300 u. ş., zilnic sau la 2 zile, în faza luteinică a ciclului, timp de 12—14 zile.

Stimularea secreţiei de gonadotropi endogeni se poate obţine cu ajutorul a 5—10 u. insulină, administrată înaintea uneia din mesele principale, timp de 7—10 zile, în faza luteală a ciclului.

S-a preconizat de asemenea glucoza 40%, administrată de 2 ori pe zi, în cantitate de 30—50 ml.

În plină hemoragie uterină se pot obţine rezultate bune, dar trecătoare, cu 5 u. posthipofiză. Repetarea injecţiilor în decursul unei zile şi încadrarea pituitrinei în schema unui tratament complex îi cresc eficienţa.

Foliculina şi stilbestrolul sînt indicate în metropatiile hemoragice aciclice, cu uter atrofic, sau în hemoragiile prelungite şi profuze. Se obţin rezultate numai cu doze substanţiale: în prima zi se administrează 5 mg estrogeni; dacă nu se reduce hemoragia se administrează în ziua a doua încă 10 mg; dacă a treia zi nu se obţine nici cu această doză o oprire a sîngerării se recomandă chiuretajul.

În cazul în care se obţine un rezultat favorabil se continuă administrarea de estrogeni, cîte 5 mg pe zi, timp de 10 zile, după care asociem în cele 10 zile următoare cîte 10 mg progesteron injectabil, zilnic. Această schemă de tratament se repetă de cel puţin 2

Scanned with OKEN Scanner

ori. Ea are avantajul de a ne permite să trecem la schema de stimulare cu gonadotrop, cu intenţia de a se pune în funcţiune ovarul propriu.

Estrogenii sînt indicaţi de asemenea în singerarea intermenstruală. În această perioadă se recomandă administrarea de 0,5—1 mg estradiol, într-o singură doză.

Hemoragiile moderate, cu ciclu scurt, beneficiază de tratamentul cu 500—2 000 u. gonadotropi corionici, administraţi de 4 ori pe săptămînă, în cea de-a treia şi a patra săptămînă a ciclului.

Dacă sînt semne de ciclu anovulatoriu se recomandă 2—3 luni de trament combinat cu estrogeni şi progesteron şi după aceea se administrează gonadotropi.

În hemoragiile moderate, cu ciclu neregulat şi prelungit, se recomandă administrarea a 100 u. gonadotropi corionici, de 2 ori pe săptămînă, în primele 2 săptămîni, şi 500—2 000 u. în următoarele 2 săptămîni.

Pe lîngă tratamentul cu hormoni sexuali se obţin rezultate foarte bune prin administrarea de tiroxină sau pulbere de tiroidă în cazurile de disovarie cu insuficienţă tiroidiană.

În literatură au fost recomandate vitaminoterapia, şi anume: 500 mg acid ascorbic intramuscular, administrat cel puţin o dată pe săptămînă. Noi am întrebuinţat vitamina C ca adjuvant îndeosebi la femeile debilitate.

Rezultatele favorabile obţinute cu această substanţă se datoresc probabil acţiunii exercitate pe capilare şi în sinteza hormonilor steroizi.

Este de la sine înţeles că o disovarie menstruală hemoragică nu va fi tratată exclusiv endocrinologic, după cum nu trebuie să fie considerată nici dintr-un punct de vedere exclusiv ginecologic. Din această cauză, pe lîngă terapia indicată mai sus se vor trata tulburările hepatice, carenţele alimentare, hemopatiile hemoragice, intoxicaţiile, cardiopatiile, stările nevrotice etc.

În cazurile de hemoragii profuze şi prelungite se va recurge la mijloacele terapeutice antihemoragice: transfuzia, repausul absolut, administrarea hemostaticelor etc.

În hemoragiile uterine rezistente la tratamentele hormonale se va practica chiuretajul uterin sau radioterapia ovariană. Extirparea ovarelor sau histerectomia sînt contraindicate.

Tratamentul chirurgical este rezervat hemoragiilor uterine provocate de tumori ovariene secretante sau de fibromioame uterine.

DISMENOREEA PRIMARĂ

Dismenoreea este o stare morbidă care precedă sau apare o dată cu menstra, caracterizată prin dureri în tractul genital, localizate cu predominanţă în uter şi însoţite de tulburări nevrotice, vegetative, şi de crize algice viscerale.

Acest sindrom trebuie diferenţiat de simptomele care precedă sau apar în primele ore şi zile ale menstrei, prezente la majoritatea femeilor, cu senzaţie de tensiune şi greutate în pelvis, uşoare dureri lombare etc. Acest complex de semne se încadrează în ceeace s-a numit „tensiunea premenstruală“; el este expresia fenomenelor complexe care determină apariţia menstrei. Probabil că acest factor explică marea diferenţă dintre cifrele de frecvenţă ale dismenoreei, de la un autor la celălalt. Este suficient să exemplificăm această afirmaţie prin compararea procentului de frecvenţă de 8,8% dat de unii autori cu cel de 60% dat de alţii.

Ca şi în celelalte forme ale menopatiilor şi în dismenoree trebuie diferenţiată dismenoreea de cauză organică sau secundară de dismenoreea funcţională sau primară, care exprimă prin această criză dureroasă un dezechilibru funcţional neuro-hormonal al sistemului care asigură apariţia şi evoluţia ciclului utero-ovarian.

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere clinic este util să clasăm prima formă a dismenoreei în cadrul ginecologiei, iar a doua, în cel al endocrinologiei.

Simptomatologie. Criza dureroasă este ca o furtună algică care invadează, pornind din micul bazin, teritoriile vecine, cuprinzînd uneori întregul organism. Durerile au o localizare şi intensitate variabile de la caz la caz şi chiar la aceeaşi bolnavă, în decursul evoluţiei sindromului. Ele se pot înfăţişa sub aspectul unor dureri cu caracter difuz, localizate în micul bazin şi în lombe, sau sub formă de colici uterine, utero-vezicale, nevralgii cu diverse localizări (de exemplu în plexul hipogastric) etc.

Criza dureroasă pelvică se poate însoţi de o criză vegetativă, de o intensitate şi complexitate extrem de variabile. Aşa se explică apariţia ameţelilor, cefaleei, asteniei, a vărsăturilor, diareei, crizelor colitice etc. Totodată apar şi tulburări cu caracter trecător în activitatea nervoasă superioară: agitaţie, astenie, instabilitate afectivă etc.

Pe lîngă criza dureroasă locală şi sindromul nervos citat se observă modificări în tractul genital şi diminuarea fluxului menstrual. În dismenoreea care precedă menstra, fluxul întîrzie, iar criza dureroasă dispare o dată cu apariţia hemoragiei menstruale; în aceste cazuri, situaţia clinică se ameliorează pe măsură ce fluxul sanguin se măreşte.

Examenul ginecologic în această perioadă poate pune în evidenţă un uter globular, congestionat, şi spasm al ligamentelor utero-sacrate.

După predominanţa unui anumit grup de simptome se pot recunoaşte mai multe forme clinice.

Dismenoreea nevralgică este caracterizată prin dureri în teritoriul diferiţilor nervi pelvici sau lombo-abdominali, alteori prin algii la distanţă, crize apendiculare, colici gastrice sau biliare etc.

În dismenoreea congestivă sînt pe primul plan: fenomenele hiperemice, congestia masivă a uterului, crizele hemoroidale, leucoreea abundentă, congestia vezicală, senzaţia de plenitudine în lombe şi în bazin etc. Trebuie să adăugăm la aceste fenomene funcţionale dismenoreea obstructivă, în care sindromul este provocat de un obstacol mecanic, care produce retenţia uterină.

Criza menstruală dureroasă poate apărea la pubertate sau după un avort, o naştere, o metroanexită, infecţie generală etc.

Durata unei crize depinde de factorul etiologic, de starea trofică a tractului genital, de intensitatea leziunilor şi de existenţa unei leziuni inflamatoare sau tumorale. Criza dureroasă poate avea un caracter trecător sau, dimpotrivă, poate persista şi impune o asistenţă terapeutică prelungită. În unele cazuri, dismenoreea dispare după o naştere sau în perioada premenopauzică.

Etiologia unei dismenoree trebuie căutată în procesele inflamatoare sau tumorale, în malformaţiile tractului genital şi în tulburările hormonale legate de evoluţia foliculului ovarian.

În capitolele respective ale ginecologiei se găsesc enumerate situaţiile la care ne referim: inflamaţii subacute şi cronice ale anexelor, ovarelor, parametrului (ovarita sclero-chistică, prolapsul ovarian, varicocelul tubo-ovarian etc.).

Trebuie să adăugăm la aceste cauze locale o gamă foarte variată de factori morbizi, cu acţiune generală.

Patogenie. Mecanismul de apariţie a unei dismenoree nu poate fi redus la o explicaţie unilaterală, care trebuie socotită de la început insuficientă. Simptomatologia dismenoreei este un indicator fidel al complexităţii ei patogenice.

Cercetările recente care au explorat factorii şi mecanismul hormonal al dismenoreei au arătat că apariţia ei este condiţionată de existenţa ovulaţiei. Dismenoreea nu apare niciodată la femeile cu ciclu anovulatoriu.

Scanned with OKEN Scanner

Din această constatare rezultă că progesteronul este hormonul care intervine în apariţia unei dismenoree.

Condiţionarea unei crize dismenoreice de prezenţa unui corp galben se explică prin faptul că în percepţia contracţiilor uterine este necesar progesteronul. Oricît de masiv ar fi excesul de foliculină sau intensitatea endometriozei, durerile nu apar fără existenţa unei cantităţi minime de progesteron.

Din punct de vedere endocrin rezultă deci că dismenoreea trebuie interpretată în primă instanţă ca unul din simptomele de rupere a echilibrului funcţional dintre foliculină şi progesteron, la nivelul receptorului uterin.

Există şi un al doilea factor care trebuie să intervină în mecanismul unei dismenoree. Apariţia unor contracţii uterine spasmodice sau excesiv de intense trebuie să atingă pragul interorecepţiei conştiente, pentru a fi percepute.

Cercetările de histerografie au arătat că în timpul crizei dureroase există o hipercontractilitate uterină.

Acest prag al interorecepţiei conştiente este coborît la femeile cu tulburări ale activităţii nervoase superioare prin oboseală, surmenaj, intoxicaţii şi la acelea cu dereglări corticosubcorticale exprimate prin distonii şi labilitate vegetativă.

Aşa se explică importanţa terenului la femeile dismenoreice, caracterizat prin modificarea troficităţii locale şi generale, ca urmare a unei constituţii displazice; aceste femei sînt dolicomorfe, astenice, spasmofilice, infantile etc.

Tratamentul unei dismenoree trebuie să fie etiologic şi patologic. Din alte puncte de vedere, medicaţia poate fi considerată simptomatică, endocrină, chirurgicală şi prin agenţi fizici. Este de la sine înţeles că profilaxia unei dismenoree trebuie să se inspire din combaterea tuturor factorilor şi condiţiilor care intervin în apariţia şi persistenţa ei.

Tratamentul curativ trebuie să se inspire din clinica dismenoreei, care ne arată că practic avem de tratat o criză dismenoreică, şi fondul morbid dismenoreic.

La o femeie aflată în plină criză dismenoreică se va indica repaus la pat şi se va administra beladonă în combinaţie cu bromural; în crizele puternice se recomandă utilizarea codeinei sau papaverinei; la femeile spasmofile se administrează calciu injectabil sau pe cale bucală, în doze de 1—1,5 g, în 24 de ore.

Rezultate bune dau de asemenea acidul acetilosalicilic (aspirina), fenacetina, piramidonul, băuturile alcoolice şi unele vasodilatatoare, ca priscolul (în doză de 75 mg pe zi).

În tratamentul de fond al unei dismenoree ne putem servi de o serie numeroasă de factori şi procedee.

Pe baza patogeniei dismenoreei, ca expresie a dereglării mecanismului de ovulaţie, s-a recomandat transformarea ciclului ovulator într-unul anovulator. Administrarea de estrogeni, între a 5-a şi a 25-a zi a ciclului, în doze de 3—5 mg zilnic, suprimă ovulaţia şi face să apară o menstră nedureroasă. Acest tratament se aplică în 2—3 cicluri, cu atenţie la doza necesară, care poate fi diferită ca eficienţă de la un ciclu la altul. Cu această posologie reuşim să obţinem o întrerupere a cercului vicios dismenoreic şi să reechilibrăm sistemul nervos al bolnavei.

Ovulaţia poate fi suprimată şi prin administrare zilnică de 10—25 mg propionat de testosteron, intramuscular, sau 30 mg metiltestosteron, perlingual, între a cincea şi a zecea zi a ciclului. Dacă se obţine o menstră nedureroasă a ciclului următor se poate reduce doza de testosteron. Trebuie să reamintim, în cazul tratamentului cu testosteron, că administrarea lui prelungită prezintă unele riscuri pentru bolnavă.

La femeile cu hipoplazie uterină este necesar un tratament prelungit cu foliculină şi progesteron, pînă la redresarea uterului. În aceste cazuri poate fi necesară doza de 50—60 mg estradiol pe lună, asociindu-se cu progesteron.

Scanned with OKEN Scanner

Frînarea ovulaţiei se poate obţine de asemenea şi cu foliculină în doze mari, administrînd din ziua a şasea a ciclului, cîte 1 mg zilnic de estradiol.

Succesele obţinute cu progesteron ne arată că în patogenia dismenoreei, pe baza existenţei sau absenţei de corp galben, intervine, nu atît progesteronul ca atare, ci mai mult raportul dintre el şi foliculină. O insuficientă secreţie de progesteron intervine de asemenea în apariţia dismenoreei. Aşa se explică succesele observate prin administrarea a 10—20 mg progesteron în cele 7—10 zile care precedă apariţia menstrei. Se poate utiliza pregnenolonul, administrat *per os*.

Tratamentul chirurgical poate fi reprezentat prin intervenţii de mică chirurgie sau prin intervenţii mari, însoţite de rezecţii. Din prima categorie fac parte chiuretajul uterin (în dismenoreea cu endometrioză) şi dilatarea colului uterin.

În cea de-a doua categorie se situează rezecţia tumorilor dezvoltate pe tractul genital şi intervenţiile pe sistemul nervos simpatic hipogastric, fiind indicată îndeosebi rezecţia nervului presacrat.

Castrarea trebuie interzisă. Observaţia bolnavelor care au fost castrate pentru aşa-zisă dismenoree esenţială a arătat că după această operaţie pot rămîne cu un sindrom nevralgic hipogastric. Şi din acest punct de vedere, intervenţiile de acest fel trebuie eliminate.

Rezerve asemănătoare trebuie făcute în legătură cu aplicarea roentgenterapiei.

În sfîrşit, nu trebuie uitată medicaţia de ordin general pentru combaterea tulburărilor organice şi de sistem ale femeilor dismenoreice.

Tratamentul sindromelor hepatice, gastro-intestinale, endocrine şi nevropatice, înlăturarea condiţiilor morbide de mediu, care conduc la apariţia şi persistenţa distoniilor vegetative şi a nevrozelor, pot face să dispară o dismenoree.

VIRILISMUL OVARIAN
(tumorile ovariene masculinizante)

Virilismul ovarian este o formă clinică de intersexualitate androidă, caracterizată prin apariţia, la femei, a caracterelor masculine, variabile ca intensitate, număr şi distribuţie.

Dintre aceste caractere, hipertricoza androidă este cea mai frecventă şi mai evidentă pentru bolnave şi pentru medic. Din această cauză, virilismul este adnotat de obicei cu termenul de „pilar", care sugerează o situaţie de cele mai multe ori necorespunzătoare, pentru că limitează procesul de intersexualizare la unul din simptomele aparente, dar nu unice.

În realitate, hipertricoza androidă este unul din simptomele care trădează o tulburare mult mai adîncă şi mai complexă a procesului de diferenţiere sexuală.

Spre deosebire de alte modalităţi clinice de ambisexualitate, virilismul ovarian desemnează — aşa cum ne-o arată cel de-al doilea termen — categoria clinică de bolnave la care există totdeauna ovaropatie, capabilă să secrete hormoni androgeni în mod exclusiv sau în corelaţie patofuncţională cu corticosuprarenala.

Spre deosebire de sindromul suprareno-genital sau de bazofilismul hipofizar, unde există de asemenea hipertricoză androidă şi o serie de alte caractere heterosexuale, în virilismul ovarian leziunea principală este situată în ovar. Sindromul este din această cauză bine definit anatomo-histologic şi răspunde exigenţelor de clasificare anatomo-clinice.

Formele clinice de virilism, în care participarea ovarului este discutabilă în cadrul unei relaţii complexe interhormonale estrogeni-androgeni, trebuie catalogate în formele clinice de intersexualitate prin dereglare de sistem. Prin ultimul termen înţelegem complexul reglator nervos şi endocrin care asigură sexualizarea morfologică şi funcţională a unui organism.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultă că virilismul ovarian trebuie considerat ca o modalitate anatomo-clinică de intersexualitate.

Simptomatologia clinică a virilismului ovarian cuprinde un număr de semne de suprafață, care permite un diagnostic de primă instanță prin inspecția bolnavului. La acestea trebuie să adăugăm modificările tractului genital, ale ciclului menstrual și semnele locale ale ovaropatiei tumorale.

Hipertricoza androidă (fig. 147) este unul din semnele cele mai izbitoare, care nu poate scăpa nici chiar unui examen superficial al bolnavei. Părul începe să apară pe față și pe corp, în zone tegumentare de obicei glabre. Intensitatea hipertricozei pe regiuni este diferită. După observațiile noastre, în virilismul ovarian hipertricoza este mai accentuată pe față și pe membre, în timp ce în virilismul suprarenal, este mai intensă pe trunchi.

Părul android crește în virilismul ovarian pe buza superioară, în zonele preauriculare, în părțile laterale ale bărbii, iar la membre, îndeosebi pe gambe și pe antebraț.

În același timp poate apărea, în unele cazuri, o accentuată cădere a părului capului și o acnee a feței. Aceste semne, trădînd o mai intensă impregnare androidă, apar în cazurile de arenoblastoame și lipsesc în ovarul chistic sau testoid. Dacă ovaropatia androidă apare la pubertate, este modificată și sexualizarea somatică. Apar trăsături masculine la față: masivitatea mandibulei, a limbii, a orbitei, a nasului, iar la trunchi, predominanța diametrului biacromial asupra celui bitrohanterian, îngustarea diametrului biiliac, absența depozitelor adipoase feminine la șolduri, coapse, abdomen, torace etc. Acest proces de intersexualitate somatică este cu atît mai accentuat, cu cît impregnarea androidă a început mai de timpuriu și a fost mai intensă. La femeia adultă nu se regăsesc decît modificările țesutului adipos.

Fig. 147 — Aspectul somatic al unei bolnave cu virilism ovarian. (Col. Inst. Endocr.)

Modificările morfologice și funcționale ale tractului genital ocupă un loc important în semeiologia virilismului ovarian. Amenoreea este cea mai frecventă tulburare a ciclului menstrual, urmată, în ordinea frecvenței, de oligo- și hipomenoree.

Amenoreea trădează o virilizare mai intensă și de mai lungă durată. Examenul ginecologic pune în evidență o hipotrofie sau o atrofie a uterului și a vaginului. Acesta din urmă își pierde supleţea. În epiteliul vaginal scad eozinofilele și apar celulele profunde.

În virilismul cu impregnare androidă evoluînd timp îndelungat se produce hipertrofia clitorisului, care în unele cazuri pune problema unui pseudohermafroditism.

La modificările tractului genital trebuie să adăugăm atrofia mamelelor, îngroșarea vocii și dispariția impulsului sexual. Acest ansamblu simptomatic conduce la realizarea unei stări morbide complexe, caracterizată printr-un proces de masculinizare, reprezentat printr-o distribuție și intensitate variabilă de la caz la caz, în directă dependență de intensitatea excesului android, de durata lui și de vîrsta la care a apărut virilismul.

Semnele locale ale tumorii ovariene sînt de regulă puțin evidente. Arenoblastomul, ovarul testoid, ovaropatia microchistică, sînt greu accesibile examenului ginecologic și nu dau semne locale decît în cazuri excepționale, cînd tumoarea depășește dimensiunile unei prune.

Examenul roentgenologic după pneumoperitoneu, peritoneoscopia sau pelviscopia pot pune în evidență tumorile ovariene.

Scanned with OKEN Scanner

De o mare importanţă este creşterea eliminărilor urinare ale 17-cetosteroizilor, în jurul a 20—30 mg, în 24 de ore. În unele cazuri, eliminările sînt normale.

Citologia vaginală ne indică, cu excepţia cazurilor de hiperestrogenism asociat, un epiteliu hipotrofic.

Eliminările urinare de estrogeni sînt de regulă scăzute, rareori crescute. Gonadostimulina foliculostimulantă este scăzută.

Evoluţia unui virilism ovarian este lentă şi progresivă. Prin impregnarea treptată cu androizi, tabloul clinic se îmbogăţeşte continuu, cu noi caractere de masculinizare şi de defeminizare. Evoluţia este cronică şi sindromul necesită un număr de ani pentru a se constitui.

Formele clinice ale virilismului ovarian pot fi individualizate după substratul anatomopatologic sau după unele semne, cum ar fi distribuţia hipertricozei androide sau gradul de masculinizare.

Primul criteriu este accesibil numai prin actul operator şi prin studiul microscopic al tumorii. Cu ajutorul examenului clinic poate fi făcut numai un diagnostic de probabilitate, de virilism prin arenoblastom, prin hipertecoză, tumoare corticoidă sau ovar testoid etc.

După gradul de virilizare s-au diferenţiat în cadrul virilismului — nu exclusiv ovarian — forma de virilism *parţial* şi de virilism *general*. În prima categorie s-ar grupa cazurile în care procesul de intersexualizare s-ar reduce numai la hipertricoză, în timp ce în a doua formă există tulburări de dezvoltare şi modificarea vocii.

Se poate vorbi deci de un virilism ovarian *pilar*, în care procesul de virilizare se exprimă exclusiv prin hipertricoza androidă, şi de un virilism ovarian *somatic* (distrofic), în care, pe lîngă hipertricoza androidă, există o tulburare a procesului de sexualizare primară şi secundară în decursul perioadei de maturaţie sexuală. Aceasta se trădează prin apariţia caracterelor genitale şi somatice heterosexuale.

Diferenţierea acestor 2 forme clinice este utilă pentru diagnostic, prognostic, tratament şi pentru înţelegerea mecanismului de apariţie a virilismului prin ovaropatia androidă.

Diagnosticul virilismului ovarian poate prezenta dificultăţi în unele cazuri, alteori poate fi făcut cu relativă uşurinţă. Este necesar să-l diferenţiem în primul rînd de sindromele în care există hipertricoză androidă, cu sau fără virilizare somatică, cum ar fi obezitatea osteoporotică hipertensivă (sindromul bazofil) şi sindromul suprareno-genital.

În virilismul ovarian nu apar semnele unor adînci tulburări metabolice şi funcţionale, ca în afecţiunile citate mai sus. Indiferent de substratul anatomopatologic al virilismului ovarian, nu vom găsi în acest sindrom hipertensiune arterială, obezitate monstruoasă, osteoporoză, strii hemoragice, tulburări ale glicoreglării, ale metabolismului apei, ale metabolismului fosfo-calcic etc. Absenţa acestor tulburări ne ajută să diferenţiem virilismul ovarian de diversele forme clinice ale sindromului suprareno-metabolic (sindromul Cushing), în care semnele de mai sus sînt prezente, în totalitate sau în parte.

Într-un chip asemănător, absenţa semnelor de tumoare corticosuprarenală, lipsa unei excreţii masive de 17-cetosteroizi şi a unor modificări androide accentuate ale organelor genitale ne ajută să diferenţiem virilismul ovarian de sindromul suprareno-genital.

Pentru stabilirea precisă a diagnosticului sînt necesare: examinarea radiografică a regiunii hipofizare şi a suprarenalelor (cu pneumoperitoneu), examenul clinic al tractului genital extern şi intern şi aprecierea eliminărilor urinare de 17-cetosteroizi şi de estrogeni. Este necesar de asemenea un examen general al bolnavei, cu o anamneză amănunţită.

Este posibil ca în unele cazuri ultimul termen al diagnosticului să fie obţinut numai prin laparotomie exploratoare, transformată în intervenţie, dacă morfopatologia ovarului

Scanned with OKEN Scanner

o justifică. În acest fel se pot obține elementele necesare pentru diagnosticul formei anatomopatologice a virilismului ovarian.

Prognosticul virilismului ovarian este în majoritatea cazurilor bun. În rare cazuri de arenoblastoame apar recidive după extirpare. În tumorile cu caracter corticoid pot exista riscuri operatoare grave, dacă nu se administrează hormoni corticali de suplеanță a insuficienței acute corticosuprarenale postoperatoare.

Etiologia virilismului ovarian este legată de factorii și condițiile care intervin în morfogeneza și în funcțiile tractului uro-genital. Un mare rol îl au factorii și condițiile care intervin în perioada de maturație sexuală. În perioada pubertară există începutul oricărui virilism ovarian distrofic. Situația este diferită în formele androide, exclusiv hipertricozice.

Tumorile virilizante de tip lipidic, care pot apărea la orice vîrstă, sînt totuși mai frecvente la femeia adultă și la menopauză; o situație asemănătoare există și pentru arenoblastoame. Acestea sînt mai frecvente între 20 și 35 de ani, ridicîndu-se la o proporție de 1% din tumorile ovarului.

Morfopatologie. În morfopatologia virilismului ovarian se pot distinge 3 mari tipuri lezionale: ovarul testoid, arenoblastomul și tumorile lipidice corticoide.

Ovarul testoid este caracterizat prin degenerescența polimicrochistică și prin luteinizarea tecală. Acest ultim aspect al ovarului testoid a fost adîncit prin studiile lui Fraenkel, care a susținut că la baza virilismului ovarian se găsește o hiperplazie a tecii interne. El a propus, pentru acest tip de leziuni, termenul de tecomatoză. Pentru a o diferenția de tecoame, unde există o hipersecreție de estrogeni, s-a propus și termenul de hipertecoză testoidă.

Din 35 de cazuri de virilism ovarian observate de noi s-a putut practica examenul microscopic al fragmentelor de ovar la 27 de bolnave. Observațiile acestor cazuri au arătat leziuni, care s-au regăsit în grade diferite de intensitate în toate ovarele. A fost găsit, ca un caracter comun, un înveliș fibros al ovarului, care în multe cazuri, prin aspectul său neted, lucios, sidefiu, semăna cu albugineea testiculară.

Într-o stromă foarte bogată, cu vase îngroșate și hialinizate, se găsesc foliculi și corpi galbeni în stadii diferite de evoluție. Foliculii prezintă hiperplazia granularei și îndeosebi a tecii interne, cu transformare chistică în majoritatea cazurilor. Corpii galbeni sînt deseori chistici, cu centrul hemoragic, cu luteocite relativ sărace în lipoizi. N-am găsit niciodată leziuni inflamatoare. Ansamblul acestor leziuni susține diagnosticul de ovarită sclero-chistică cu hipertecoză.

Arenoblastoamele sînt tumori rare ale ovarului. Ele sînt unilaterale și provoacă atrofia ovarului sănătos. Se dezvoltă cel mai frecvent în perioada de maturitate; s-au descris totuși și cazuri, mai rare, la pubertate și spre menopauză. Rareori ele sînt maligne.

Originea lor din celulele embrionare cu potențe masculine este acceptată de majoritatea autorilor. S-a susținut de asemenea geneza lor din celulele corticale aberante.

Arenoblastoamele sînt tumori tubulare, adenomatoase sau cordonale solide; ele se mai numesc adenoame tubulare. Au o mărime mijlocie, sînt ovoide sau rotunde, de consistență fermă, de culoare albicioasă sau gălbuie, în măsura în care conțin celule Leydig.

Capacitatea hormonală a arenoblastomului ar depinde mai curînd de hiperplazia celulelor Leydig, asociată adenomului tubular, decît de celulele nediferențiate ale acestuia din urmă.

A treia categorie de neoformații ovariene virilizante este reprezentată de tumorile formate din celule încărcate cu lipide, care seamănă sau aparțin ca origine corpului galben, corticosuprarenalei, tecii interne sau țesutului interstițial Leydig din hilul ovarului. Din cauză că originea lor din cele patru țesuturi citate nu este posibil de stabilit în toate cazurile, este preferabil să le cuprindem sub termenul de tumori lipidice. Tumorile lipidice

ale ovarului sînt unilaterale, adesea bilaterale, de consistenţă fermă, de culoare galbenă, de dimensiunea unor noduli mici, cu un diametru care nu depăşeşte 1,5 cm. Sînt situate în ligamentul larg şi în mezoovar, unde se întîlneşte de altfel frecvent ţesut corticosuprarenal aberant sau ţesut Leydig.

Tumorile lipidice ale ovarului sînt formate din celule poliedrice, asemănătoare cu celulele fasciculatei corticosuprarenale sau cu luteocitele, dispuse în cordoane sau insule.

Există mari dificultăţi în diferenţierea tumorilor formate prin luteinizarea celulelor foliculomului de acelea formate din corpul galben.

Tumorile lipidice ale ovarului sînt benigne în 80% din cazuri. Fac excepţie tumorile corticoide.

Se pot diferenţia, din punct de vedere structural, următoarele tumori lipidice: corticoide (dezvoltate din celulele corticosuprarenale), cu un mare indice de malignitate, luteoame, dezvoltate din celulele granularei sau ale tecii interne luteinizate, ovarul luteinizat (un fel de luteom difuz) şi tumorile hilului ovarian.

Patogenia virilismului ovarian este dintre cele mai complexe. Se pare că prima observaţie în literatură, în care se face o legătură între virilism şi o leziune ovariană, o datorim lui C. I. Parhon şi lui M. Goldstein, care, în 1901, au publicat observaţia anatomo-clinică a unei bolnave cu virilism pilar şi ovarită chistică. Autorii au emis cu această ocazie ipoteza unei patogenii a virilismului, care ar fi fost provocat prin lipsa unei secreţii ovariene, care în mod normal împiedică dezvoltarea părului android.

A fost emisă de asemenea ipoteza unei alteraţii a secreţiei ovariene.

O contribuţie esenţială la combaterea virilismului ovarian în nosografie a fost adusă ulterior, prin studiul anatomopatologic al tumorilor ovariene virilizante şi prin studiul hormonilor androgeni.

O problemă de mare importanţă în patogenia virilismului ovarian o constituie intervenţia corticosuprarenalei în acest sindrom. Există impresia că, în constituirea virilismului, un rol însemnat revine corticosuprarenalei. Din 35 de femei cu virilism ovarian, observate de noi, în 18 cazuri a existat şi o hiperfuncţie corticosuprarenală.

În 2 cazuri cu sindrom Stein-Leventhal, excesul de androgeni urinari nu a dispărut după ovariectomie.

De altfel, în acelaşi grup de bolnave au existat semne de hipertiroidie în 20 de cazuri, de pubertate androidă în 2/3 şi modificări selare decelabile radiologic în 14 din cele 15 cazuri la care s-a practicat acest examen.

Ansamblul acestor modificări ne arată că în virilismul ovarian există o tulburare mult mai complexă, a cărei origine trebuie căutată în dezechilibrul neuro-endocrin instalat în perioada de maturaţie sexuală. Caracterul local al sindromului, aşa cum îl indică nomenclatura, este totuşi necesar pentru individualizarea lui clinică.

Tratament. Profilaxia virilismului ovarian se face prin înlăturarea factorilor şi a condiţiilor care tulbură normala desfăşurare a procesului de maturaţie sexuală. Un rol important în această profilaxie îl are tratarea tulburărilor endocrine ce apar la pubertate, care, prin jocul relaţiilor neuro-endocrine, pot face să apară un virilism.

Nu rareori am observat apariţia virilismului după o perioadă mai mult sau mai puţin îndelungată de tulburări menstruale, asociate sau nu cu semne de hipotiroidie sau hipercorticism.

Tratamentul curativ al virilismului ovarian este variabil, după caracterul leziunii ovariene.

În tumorile lipidice şi în arenoblastoame se extirpă neoformaţia. Operaţia este urmată de revenirea ciclului menstrual şi de reducerea fenomenelor de masculinizare şi de defeminizare. Localizarea unilaterală a acestor tumori facilitează intervenţia chirurgicală.

Scanned with OKEN Scanner

Ovarita sclero-chistică testoidă nu este reductibilă decît prin ovariectomie parţială şi prin despicarea ovarelor, pentru a permite dehiscenţa ovulară.

În cele 35 de cazuri cu virilism ovarian, studiate şi operate în Institutul de endocrinologie, s-a practicat această intervenţie, care a dat rezultate bune la 50% din bolnave. S-a obţinut reducerea părului android, scăderea troficităţii pilare şi apariţia menstrelor.

La cele 18 cazuri controlate am observat că pilozitatea, în 8 cazuri a fost staţionară, iar în 9 a diminuat, prin cădere parţială, unele fire devenind mai moi şi mai subţiri, în special pe faţă.

S-au mai înregistrat: dispariţia acneei de pe faţă în 2 cazuri, a dismenoreei în 3 cazuri, a congestiei mamare în 2 cazuri, dispariţia cefaleei premenstruale într-un caz. De asemenea s-a observat normalizarea oligo- şi hipomenoreei, a troficităţii uterului şi vaginului.

Încercările de tratament hormonal cu progesteron sau cu corticotrofină au dat rezultate incerte, insuficient consolidate pentru a fi recomandate în practică.

Administrarea de tiroidă în doze mici împiedică evoluţia virilismului, cel puţin la bolnavele cu insuficienţă tiroidiană manifestă.

Aplicarea locală de foliculină, în formele cu hipertricoză, recomandată cu 2 decenii în urmă de Mussio-Fournier, nu ne-a dat rezultate ori de cîte ori am aplicat-o.

Recent a fost aplicată cortizonoterapia, în virilismul de tip Stein-Leventhal. Administrarea, cîteva luni la rînd, a 50 mg cortizon zilnic a fost urmată de apariţia menstrei şi a ovulaţiei, atît la femeile fără ovariectomie parţială, cît şi la cele operate fără succes.

Aceste efecte favorabile sînt explicabile prin creşterea tonusului hipofizei gonadotrope.

Avem convingerea că tratamentul chirurgical al virilismului ovarian dă cele mai bune rezultate. De aceea este recomandabil ca, în toate cazurile în care un tratament medical nu dă rezultatele aşteptate în 6 luni de aplicare consecventă, să practicăm o laparotomie exploratoare, pe care s-o transformăm în intervenţie pe ovar, în caz că se găseşte o tumoare androidă sau un ovar testoid.

Scanned with OKEN Scanner

METODE DE EXPLORARE ÎN DIAGNOSTICUL BOLILOR ALERGICE

Metodele de explorare ajută diagnosticul, precum și descoperirea cauzei în diversele afecțiuni alergice. Ele trebuie însă să urmeze anamnezei și examenului clinic complet al bolnavului, etapă necesară, pe de o parte pentru a preciza existența unei alergii, iar pe de altă parte, pentru a se îndruma investigația complementară necesară.

Explorarea în alergie are valoare în măsura în care este interpretată prin prisma datelor clinice.

Manifestarea alergică este determinată de conflictul dintre antigene și anticorpi. Anticorpii sînt globuline care iau naștere în sistemul reticulo-endotelial de unde, fie că trec în circulație, fie că se fixează pe celule.

Pasteur Vallery-Radot deosebește o alergie umorală (cînd anticorpii rămîn în circulație) și o alergie tisulară (cînd anticorpii se fixează pe celule, adică rămîn intracelulari). Alergozele umorale se caracterizează prin aspectul de criză, prin instalarea rapidă a simptomelor clinice după contactul cu antigenul și prin faptul că ajung la *restitutio ad integrum*. Din această categorie fac parte: astmul, urticaria, edemul Quincke etc. Alergozele tisulare se manifestă prin simptome, fie de aspect eczematos (dermatoza de contact), fie de ordin visceral (reacția veziculară, colitică, gastrică, hepatică etc.).

Metodele de explorare în alergoze pot să ajute, fie diagnosticul unui sindrom de natură alergică, fie să precizeze etiologia sindromului alergic.

METODE DE EXPLORARE CARE AJUTĂ LA STABILIREA DIAGNOSTICULUI UNUI SINDROM DE NATURĂ ALERGICĂ

INDEXUL TROMBOPENIC

S-a observat scăderea trombocitelor în sîngele periferic la cei cu manifestări alergice, după o administrare dimineața, pe nemîncate, a unei cantități foarte mici de alergen.

Scăderea apare în cursul primelor 90 de minute de la administrare și ajunge pînă la 15—40% din numărul inițial al trombocitelor. Această metodă are întrebuințare mai ales în alergiile medicamentoase, în care celelalte metode nu sînt concludente.

Proba indexului trombopenic poate fi utilizată și în alergiile prin inhalație sau alimentare.

Scanned with OKEN Scanner

PROBA WIDAL ŞI VAUGHAN SAU PROBA CRIZEI HEMOCLAZICE

Această probă se practică numai în alergia alimentară, în care reacţiile cutanate sînt de foarte multe ori negative. Nu se acordă multă încredere acestei probe, deoarece ea poate da rezultate pozitive şi în afara stărilor alergice. Criza hemoclazică (forma completă: leucopenie cu inversarea formulei leucocitare, scăderea presiunii arteriale, hipercoagulabilitate sanguină, scăderea indicelui refractometric al serului) serveşte mai mult drept criteriu pentru stările de şoc, decît pentru alergie.

În practică nu se cercetează decît leucopenia.

Proba se execută astfel: se fac 2 determinări ale numărului de leucocite, la interval de un sfert de oră, unui pacient care de 12 ore nu a mîncat, iar de jumătate de oră este în repaus. Se notează cifra medie obţinută. Apoi, pacientul ingerează rapid alimentul respectiv, după care se refac, la intervale de jumătate de oră, alte 3 numărători de leucocite, notîndu-se şi de data aceasta cifra medie obţinută.

Proba se consideră pozitivă atunci cînd numărul de leucocite pe mm^3 scade după ingestia alimentului cu cel puţin 1 500 leucocite.

EOZINOFILIA SANGUINĂ

Eozinofilia sanguină nu se întîlneşte constant în stările alergice.

Toate aceste probe au valoare numai cînd sînt interpretate în corelaţie cu datele clinice.

METODE DE EXPLORARE CARE PRECIZEAZĂ ETIOLOGIA ALERGOZELOR

A. METODE BIOLOGICE CURENTE DE UZ CLINIC

Valoarea acestora este de ordin calitativ, deoarece exteriorizează reacţia antigen-anticorp. Ele sînt metode în genere simple, a căror tehnică trebuie să fie riguroasă, pentru a nu preta la erori. Interpretarea acestor metode, fără să fie prea dificilă, presupune însă un ochi experimentat şi o anumită pregătire a medicului internist în clinica bolilor alergice.

Cele mai întrebuinţate dintre metodele curente sînt:

TEHNICA CUTIREACŢIEI CU ANTIGEN SPECIFIC

Se face o scarificare liniară de circa 1 cm, de obicei pe faţa anterioară a antebraţului, a cărui piele a fost în prealabil dezinfectată prin badijonare cu alcool. La eczematoşi se va evita alcoolul, pielea curăţindu-se cu soluţie cloruro-sodică izotonică. Peste scarificare se depune, cu ajutorul unei pipete, o picătură din soluţia decinormală de NaOH. Se ia apoi cu vîrful scarificatorului o cantitate mică de extract de antigen uscat, din flaconul cu eticheta alergenului de cercetat, şi se amestecă bine cu picătura de NaOH, exact pe scarificarea liniară făcută. Concomitent se mai face o scarificare, peste care se depune numai o picătură din soluţia de NaOH, spre a servi ca martor.

Se aşteaptă aproximativ 15—30 de minute, după care se şterg cu cîte o bucăţică de vată îmbibată în soluţie cloruro-sodică izotonică ambele scarificări. Pozitivitatea reacţiei se apreciază practic în funcţie de reacţia-martor. Teoretic, reacţia se consideră pozitivă

cînd apare o zonă centrală edematoasă de cel puţin jumătate centimetru diametru, înconjurată de o zonă eritematoasă şi adesea pruriginoasă.

Tehnica descrisă corespunde utilizării extractelor uscate de alergene (antigene). Cînd se întrebuinţează extracte de antigene în soluţie, atunci se depune o picătură din această soluţie direct pe scarificare, fără să se mai folosească soluţia de NaOH.

TEHNICA INTRADERMOREACŢIEI CU ANTIGEN SPECIFIC

Se face o injecţie strict intradermică, în genere pe faţa anterioară a antebraţului, cu 1/10 ml dintr-un extract de antigen în soluţie diluată. Pentru praf, mucegaiuri, pene, se utilizează diluţii de 1/50 000, în timp ce pentru polen diluţia trebuie să fie mai mare (cel puţin 1/100 000), pentru a se preîntîmpina accidente. Totdeauna se mai face şi o intradermoreacţie-martor cu 1/10 ml soluţie cloruro-sodică izotonică.

Intradermoreacţia poate să se pozitiveze în maximum 20 de minute. Mucegaiurile pot da şi reacţii mai tardive; de aceea trebuie urmărite pînă la 48 de ore. Intradermoreacţia pozitivă se traduce printr-o bulă de edem cu eritem, în timp ce reacţia-martor nu trebuie să prezinte nici o modificare.

În caz că în aceeaşi şedinţă se fac mai multe intradermoreacţii cu antigeni diferiţi, trebuie folosită pentru fiecare soluţie cîte o seringă separată şi ace intradermice separate. Seringa care se recomandă spre întrebuinţare trebuie să fie de 1 sau 2 ml şi să fie gradată cu subdiviziuni.

TEHNICA EPIDERMOREACŢIEI CU ANTIGEN SPECIFIC

Regiunea cea mai întrebuinţată pentru epidermoreacţie este pielea spatelui. Dacă substanţa incriminată este solidă, atunci ea se depune în cantitate mică pe piele, acoperită cu puţin tifon şi se fixează cu o bandă adezivă. Dacă substanţa este lichidă, atunci se îmbibă tifonul şi după aceea se fixează pe piele cu banda adezivă. Reacţia apare tardiv şi trebuie citită de obicei după 48 de ore, uneori chiar după 3—4 zile.

Pozitivitatea epidermoreacţiei se traduce prin manifestări cutanate variate (eritem, edem şi eritem, papule, vezicule, asocierea între acestea, mult mai rar ulceraţie).

Sînt situaţii cînd epidermoreacţia nu se pozitivează decît în zona cutanată imediat învecinată cu regiunea de dermită presupusă alergică, în rest obţinîndu-se rezultate negative.

Aplicabilitatea epidermoreacţiei este în special în dermatozele de contact.

TEHNICA REACŢIEI PRAUSNITZ-KÜSTNER

Se injectează intradermic, la un om normal, pe faţa anterioară a antebraţului, 1/10 ml de ser provenit de la un pacient sensibilizat. Reacţia-martor se face cu 1/10 ml de ser de la o persoană nesensibilizată. După 24 de ore se reinjectează, exact pe locul înţepăturilor anterioare, cîte 1/10 ml din soluţia de antigen specific.

În caz de reacţie pozitivă apare, în 10—15 minute de la reinjectare, o papulă de 1—3 cm diametru, înconjurată de o zonă eritematoasă. Reacţia, de regulă, dispare după o jumătate de oră sau o oră. Martorul nu trebuie să prezinte nici o modificare.

Reacţia Prausnitz-Küstner pozitivă traduce prezenţa anticorpilor în sînge şi este o probă de anafilaxie pasivă (transfer pasiv local al sensibilităţii alergice de la un om la altul).

Această reacţie are avantajul că poate fi folosită la testarea copiilor (eczemele întinse fac pielea inutilizabilă la testele cutanate directe), la pacienţi care au un pronunţat derma-

Scanned with OKEN Scanner

tografism, la cei cu stare de rău astmatic care necesită permanent medicamente (adrenalină etc.), la cei la care se suspectează nocivitatea celorlalte teste cutanate. Se va ţine seamă ca pacientul să nu aibă vreo boală transmisibilă (lues, hepatită epidemică etc.), iar serul să fie păstrat steril. Interpretarea se face tot în lumina anamnezei şi a datelor clinice.

TEHNICA EPICUTANEOREACŢIEI CU ANTIGEN SPECIFIC

R. Pautrizel şi colaboratorii folosesc, cu bune rezultate, epicutaneoreacţia. Substanţa alergenică se depune pe epiderm, trecîndu-se numai peste stratul de celule keratinizate. Faptul că n-a fost atinsă bazala pune la adăpost de fenomenele de agresiune brutală şi de trecerea rapidă a antigenului în sistemul limfatic şi circulator, unde acesta pătrunde foarte lent. Această metodă permite, după aceşti autori, o absorbţie lentă şi o suprafaţă mai mare de expunere la antigen, diminuînd erorile care ţin de factorii locali.

Redăm tehnica metodei, după descrierea autorilor ei.

1. **Pentru testele cu reacţie imediată** (polen, praf, peri, pene etc.). După degresarea pielii antebraţului sau braţului cu alcool sau eter, se face cu un vaccinostil un pătrat de 1,5—2 cm², din scarificări apropiate şi foarte superficiale, ridicînd uşor numai primele straturi de celule keratinizate. Se depune apoi alergenul, după care se dizolvă în 1—2 picături de soluţie decinormală de sodă, şi se menţine umidificarea pînă la apariţia reacţiei cutanate, care uneori poate fi fugace. Citirea reacţiei poate dura de la 10 minute la o oră. Se notează intensitatea reacţiei (de la +, la ++++), precocitatea apariţiei şi persistenţa ei.

2. **Pentru testele cu reacţie întîrziată** (terpene aciclice, parafenilendiamină, mucegaiuri de apartament, praf, antibiotice, elemente de aşternut de pat etc.) se procedează la fel ca mai sus. Alergenul sau produsul suspectat este în prealabil depus pe o hîrtie de filtru umezită cu apă distilată; aceasta se aplică pe pielea braţului sau a spatelui şi se acoperă cu un pătrat de celofan, pentru conservarea umidităţii. Totul este fixat cu benzi de leucoplast, al cărui efect iritant posibil nu se produce decît la distanţă de test.

Citirea reacţiei se face uzual la 48 de ore, dar o senzaţie de prurit precoce poate scurta acest interval, după cum un rezultat îndoielnic îndreptăţeşte prelungirea aplicării alergenului. Se supraveghează atent reacţia şi se notează aspectul pielii după scoaterea pansamentului timp de ½—1 oră, sub influenţa aerului şi luminii, care pot activa reacţia imunologică locală. Manifestarea cutanată de iritaţie dispare în 10—15 minute.

Reacţia specifică se prezintă sub forma unui eritem, a unor elemente veziculoase sau de aspect eczematiform (notaţia de la +, la ++++). Unele reacţii apar la cîteva ore sau zile după ridicarea pansamentului.

CONSIDERAŢII ASUPRA METODELOR CUTANATE DE INVESTIGAŢIE ÎN SINDROMELE ALERGICE

Executarea probelor cutanate descrise mai sus (cutireacţia, intradermoreacţia, reacţia Prausnitz-Küstner) necesită posedarea unei truse cu extracte variate de alergene.

Aceste extracte pot fi uscate (sub formă de pulbere) sau în soluţie. Extractele uscate sînt mai rezistente şi se pot conserva vreme îndelungată, în timp ce extractele în soluţie au durată scurtă de eficacitate (în genere maximum 8—12 luni), în care perioadă trebuie conservate la rece. Pot exista extracte de proastă calitate, care să falsifice rezultatele. Pînă la standardizarea metodelor de preparare a extractelor de alergene se vor obţine în continuare rezultate variate la diverşi autori.

Scanned with OKEN Scanner

Se întîlnesc extracte unice de alergene şi extracte de alergene pe grupuri.

În mod curent, din cauza diversităţii mari a alergenelor, se practică actualmente mai întîi determinarea pe grupuri de alergene, ulterior trecîndu-se la individualizarea alergenului în cauză, din grupul respectiv. Aceasta permite cunoaşterea etiologiei pînă la capăt. În practică, însă, explorarea de determinare a alergenelor cauzale poate fi greu de interpretat, deoarece unii bolnavi fac sindromul alergic respectiv la alergene diferite. Clinicianului îi revine sarcina să tragă concluziile în lumina datelor de anamneză şi a faptelor de observaţie clinică.

La copii şi bătrîni reacţiile cutanate sînt mai leneşe. Chiar adulţii au o reactivitate variabilă (blonzii şi roşcaţii dau în genere reacţii mai intense).

Probele de alergie cutanată permit numai supoziţia că alergenul respectiv determină manifestarea clinică de tip alergic. Certitudinea nu poate fi dată decît în cazul dispariţiei sindromului alergic, fie după suprimarea alergenului presupus cauzal, fie după desensibilizarea pacientului cu acest alergen, sau prin reproducerea crizei la un nou contact cu alergenul.

Reacţia pozitivă în probele cutanate este rezultatul liberării de histamină (vasodilataţie şi edem), în urma provocării contactului local dintre antigen şi anticorpii specifici. Intensitatea reacţiilor pozitive s-a constatat că nu este paralelă cu gradul de sensibilizare a pacientului.

Mai mult decît atît, spre deosebire de alergiile provocate prin pătrunderea alergenului pe cale respiratoare, care se traduc aproape totdeauna prin reacţii cutanate pozitive, alergenele alimentare care pătrund în organism pe cale digestivă nu dau decît rareori reacţii cutanate pozitive. Explicaţia ar consta, fie în faptul că uneori anticorpii nu circulă şi sînt fixaţi pe mucoasa digestivă; fie că pacientul nu este sensibilizat la proteina totală, ci numai la unul din produsele de dezintegrare a acestei proteine; fie că alergenul respectiv este o substanţă neproteică.

Sînt cunoscute şi reacţiile false la alergenele alimentare. Acestea se produc, fie prin modificarea alergenului prin diversele metode de gătire (unii pot tolera oul fiert tare, dar nu-l pot tolera fiert moale), sau prin procesul de digestie. Antigenele alimentare sînt instabile. Se cunosc cazuri cînd testele cutanate au fost pozitive cu alimentul sub forma proaspătă, în timp ce cu antigenul alimentar respectiv, sub forma preparată, ele au fost negative. În caz de alergie alimentară, testul cutanat pozitiv trebuie confirmat prin proba clinică. Testele cutanate au valoare mică la determinarea factorilor infecţioşi în bolile alergice.

Întrucît eliberarea de histamină locală nu este condiţionată numai de conflictul antigen-anticorpi, ci şi de alţi factori, ca: traumatismul injecţiei, substanţa chimică, acţiunea agenţilor fizici etc., este evident că nu se poate atribui probelor cutanate de alergie decît o specificitate relativă. Ca măsură de prevedere, înainte de executarea probelor cutanate trebuie cercetat dermografismul pacienţilor. Constatarea unei labilităţi vasomotoare la unii pacienţi poate ajuta la o interpretare corectă a rezultatelor. La cei cu urticarie şi eczeme atenţia trebuie să fie şi mai mare.

Pentru a se evita rezultate eronate, se practică obligatoriu reacţiile-martor (acestea permit observaţia dacă pielea reacţionează la traumatismul înţepăturii, la cantitatea injectată, la soluţia de NaOH şi la soluţia cloruro-sodică izotonică). La eczematoşi pielea nu se va atinge nici cu alcool şi nici cu soluţia NaOH, întrebuinţîndu-se numai soluţie cloruro-sodică izotonică.

Unele extracte uscate de alergene sînt iritante pentru piele. De asemenea, soluţiile de extracte de alergene care nu sînt purificate sau au o concentraţie mare pot da false reacţii pozitive.

Scanned with OKEN Scanner

De reţinut însă că reacţiile de iritaţie apar precoce şi au caracter eritematos, pe cînd cele alergice apar mai tardiv şi în reacţie predomină elementul edematos.

Chiar atunci cînd calitatea extractelor este ireproşabilă, iar tehnica reacţiilor cutanate se execută corect, se poate întîmpla ca pozitivitatea acestor probe să nu reflecte obligatoriu existenţa unei manifestări clinice de alergie. Este cazul acelora care prezintă sensibilitate biologică fără stare alergică clinică şi la care încercarea desensibilizării specifice ar putea precipita sindromul clinic. În situaţia decelării unei sensibilităţi biologice fără sindrom clinic manifest se pot presupune mai multe supoziţii: existenţa unei sensibilizări în trecut; posibilitatea unei sensibilizări pe cale de instalare, care nu a ajuns încă la exteriorizare clinică etc.

Este de amintit şi efectul tratamentelor antialergice asupra sensibilităţii biologice. În timp ce desensibilizarea specifică modifică rar pozitivitatea reacţiilor cutanate, în schimb alte tratamente, ca adrenalina, efedrina, antihistaminicele de sinteză, hormonoterapia, pot negativa sau pot diminua intensitatea acestor reacţii pe o perioadă variabilă (ACTH şi corticosteroizii negativează cel mai puţin sau de loc).

Dintre probele cutanate, cea mai mare utilizare o au cutireacţia, intradermoreacţia şi epidermoreacţia.

Cutireacţia şi intradermoreacţia explorează alergia umorală, pe cînd epidermoreacţia, alergia tisulară cutanată.

Toate acestea, însă, nu fac decît să întregească examenul clinic.

După R. Pautrizel şi colaboratorii, epicutaneoreacţia ar da rezultate mult mai regulate şi cu o mai mare constanţă a rezultatelor la un acelaşi bolnav, decît reacţiile cutanate clasice (explicat prin întinderea suprafeţei de absorbţie). De asemenea, inexistenţa accidentelor locale şi generale cu această metodă s-ar explica prin absorbţia foarte lentă a alergenului. Autorii, pentru a se apropia de condiţiile în care se află alergenul, au folosit produse impuse fără să le denatureze (praf din apartament, material din aşternutul personal, peri de animale domestice, mucegaiuri din casă, praf profesional, produse cosmetice personale etc.), ajutîndu-se de testele cu reacţie întîrziată. Metoda a dat rezultate pozitive şi în unele alergii medicamentoase.

B. ALTE METODE DE EXPLORARE DE UZ CLINIC

Aceste metode de explorare se referă la determinarea etiologiei în alergiile alimentare (se folosesc cînd testele cutanate nu ajută).

PROBA REGIMURILOR ALIMENTARE

Metoda regimurilor alimentare este o metodă dificilă, din cauza tehnicii sale laborioase şi a necesităţii unei observaţii îndelungate. În plus, rezultatele obţinute sînt uneori inconstante, în parte din cauza factorilor psihici şi a labilităţii neurovegetative a bolnavilor.

Principiul acestei metode se bazează pe suspectarea alimentului presupus alergen, pe baza datelor obţinute dintr-o anamneză sistematică şi apoi pe eliminarea alergenului alimentar suspectat din alimentaţia pacientului. Dacă această operaţie se însoţeşte de dispariţia sindromului clinic, se poate atunci presupune că alimentul respectiv este alergenul în cauză. Verificarea se face prin administrarea alergenului alimentar, care trebuie, în caz de confirmare, să fie urmat de reapariţia sindromului alergic clinic.

Deci, pentru determinarea etiologiei unei alergii alimentare regimul de eliminare trebuie confirmat prin regimul de provocare cu alimentul suspectat.

Scanned with OKEN Scanner

În funcţie de rezultatele obţinute din anamneza bolnavului se poate folosi, fie un *regim de eliminare empiric* (cînd anamneza permite suspiciunea pentru alergenul alimentar, atunci eliminarea alimentului respectiv poate aduce dispariţia manifestărilor clinice de natură alergică), fie un *regim de eliminare sistematică sau de eliminare succesivă* (cînd anamneza nu poate da nici un indiciu cu privire la alergenul alimentar).

Regimul de eliminare sistematică sau de eliminare succesivă se rezumă la eliminarea succesivă şi la perioade egale (o săptămînă) a diferitelor grupuri de alimente, cu observarea concomitentă a perioadei de dispariţie a simptomelor clinice legate de alimentele suprimate.

Ca să nu survină carenţe vitaminice din cauza restricţiilor impuse în alimentaţia bolnavilor respectivi, se recomandă să se asocieze polivitamine în tot acest interval de timp, care poate dura aproximativ două luni. Pentru tehnica regimului de eliminare sistematică se poate urma, de exemplu, îndreptarul de mai jos:

— săptămîna I : se suprimă laptele şi derivatele sale;
— săptămîna a II-a : se suprimă pîinea şi făinoasele;
— săptămîna a III-a : se suprimă ouăle, carnea, peştele;
— săptămîna a IV-a : se suprimă cartofii, fasolea boabe, lintea, mazărea;
— săptămîna a V-a : se suprimă legumele verzi;
— săptămîna a VI-a : se suprimă fructele;
— săptămîna a VII-a: se suprimă untdelemnul şi condimentele;
— săptămîna a VIII-a: se suprimă ceaiul, cafeaua, zahărul.

În întregul interval se elimină modul de preparare prin prăjire, grăsimile, alcoolul, ciocolata. Un mod opus sistemului regimului de eliminare este acela de provocare a sindromului alergic prin *regimul de adăugare succesivă*.

Tehnica acestui regim este următoarea: iniţial, pacientul este supus unui regim sever de eliminare, care constă în administrarea, timp de cel puţin 2 zile, de apă şi zahăr.

Dacă în acest interval au dispărut simptomele clinice, se poate trece succesiv, la intervale de 3—4 zile, la adăugarea în alimentaţie de grupuri noi de alimente.

Alimentele care ar reproduce sindromul alergic pot fi considerate cele în cauză.

Cînd manifestările alergice postalimentare apar frecvent, aproape zilnic, se recomandă regimul de eliminare sau de provocare. În cazul că manifestările survin la intervale de zile sau săptămîni, atunci se indică ţinerea riguroasă a unui *jurnal alimentar* (pacientul notează într-un carnet special, în ziua apariţiei simptomelor manifestările ivite, timpul de apariţie, toate alimentele ingerate la mese şi între mese, inclusiv băuturile). Pe baza datelor notate de pacient cu ocazia mai multor episoade alergice, medicul poate trage uneori unele concluzii utile şi mai puţin subiective.

PROBA COCA SAU PROBA TAHICARDIEI POSTPRANDIALE

Deşi valoarea acestei probe a fost exagerată de autorul ei, totuşi, aplicată cu discernămînt, dă de multe ori rezultate preţioase în explorarea alergiilor alimentare. În genere reprezintă o probă utilă, care nu trebuie însă folosită la pacienţii care au labilitatea pulsului. De notat că există şi alergene care nu dau o accelerare semnificativă.

Principiul probei rezidă în faptul că în timp ce ingestia obişnuită de alimente provoacă o accelerare a pulsului care rar depăşeşte cu 10 bătăi pe minut cifra iniţială, ingestia unui alergen alimentar produce în schimb o accelerare cu cel puţin 14 pulsaţii pe minut.

Tehnica probei este următoarea: se controlează pulsul la începutul mesei şi apoi după 30, 60 şi 90 de minute după masă; totdeauna controlul pulsului este precedat de păstrarea poziţiei şezînde timp de un minut, iar în cursul explorării se vor evita eforturile fizice şi emoţiile.

Scanned with OKEN Scanner

Proba tahicardiei postprandiale

Timpul	Puls	Conținutul meselor	Simptome observate
Luni			
7,00	68	lapte, pîine neagră, unt	De la ora 10 flatulență, diaree
30	82		
60	84		
90	78		
13,00	....	.....	
30			
60			
90			
17,00	....	.....	
30			
60			
90			
20,00	....	.....	
30			
60			
90			
Marți			
7,00			

C. METODE BIOLOGICE SPECIALE, DE INTERES ȘTIINȚIFIC

Aceste metode, care se referă la decelarea anticorpilor prin precipitare și aglutinare specifică, au următoarele caractere:

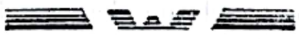
— sînt metode imunochimice directe;

— sînt metode calitative și cantitative precise;

— sînt metode complicate ca tehnică;

— sînt întrebuințate cu precădere în cursul cercetărilor experimentale.

Cu aceste metode se poate reuși nu numai decelarea, dar și dozarea cantitativă a anticorpilor (metoda Dean și Webb, proba discului etc.).



ALERGOZELE

Alergozele (boli sau sindrome alergice) sînt relativ frecvente şi se admite că ele se întîlnesc la 10% din oameni. Stările alergice tranzitorii sînt şi mai frecvente; aproape 50% din populaţie prezintă în cursul vieţii astfel de stări.

ALERGIA RESPIRATOARE

Manifestările alergice respiratoare sînt dintre cele mai frecvente. Ele apar la orice vîrstă şi interesează ambele sexe.

Etiologie. Alergenele care le provoacă sînt extrem de numeroase şi dintre cele mai variate. Cele mai importante sînt alergenele inhalate sau pneumalergenele. Dintre acestea citǎm:

a) Polenurile, în special cele de graminee. Constituţia chimică a elementului antigenic din polenuri nu este complet elucidată, fiind incriminate, atît fracţiuni proteice, cît şi polizaharide complexe asemănătoare cu haptenele polizaharidice din pneumococ sau bacilul Koch.

Polenurile sînt responsabile îndeosebi de alergoze ale căilor respiratoare superioare cu apariţie sezonieră.

b) Ciupercile (fungi alergeni). Ciupercile alergene fac parte din următoarele grupuri:

— deuteromicete (fungi imperfecţi) în special moniliacee *(Aspergillium, Penicillium, Monilia)*;

— ficomicete şi ascomicete *(Saccharomyces, Torulacee)*.

Ciupercile sînt nocive prin sporii lor, mai ales cei uscaţi, care se răspîndesc pretutindeni. Manifestările alergice respiratoare provocate de ciuperci sînt, spre deosebire de cele produse de polenuri, mai mult de tip astmatic, deoarece sporii lor, mai mici (sub 12 μ diametru) decît polenurile (peste 12 μ diametru) nu sînt opriţi în căile aeriene superioare şi ajung pînă în bronşiole.

c) Pene, peri de animale, lînă, descuamări epidermice, mătase, capoc, bumbac.

d) Praful din casă.

e) Substanţe chimice: naftalină, formol, piretru (ingredient principal al unor pulberi insecticide) camfor, mercur, terebentină etc.

f) Medicamente: ipeca, PAS, penicilină, streptomicină, aspirină, atofan, vitamină B_1 etc.

Scanned with OKEN Scanner

g) Substanţe volatile: mirosuri de peşte, de alte animale, parfumuri, esenţe.

h) Unii paraziţi, prin produse metabolice ale larvelor, pot provoca alergoze respiratoare *(ascaris, ankilostoma)*.

i) Resturi de insecte (muşte, ţînţari, fluturi etc.) care se găsesc în praf, pe vegetale.

Unele din alergene (mai ales polenuri şi ciuperci) variază ca varietate şi concentraţie în diverse regiuni; ele reprezintă principalele alergene climatice.

Alergenele care provoacă alergoze respiratoare pot pătrunde în organism şi pe cale digestivă (alimente, medicamente, toxine verminoase) sau parenterală (medicamente). Cît priveşte acţiunea alergenică a bacteriilor, este discutabil dacă bacteriile sînt uneori o cauză unică de alergoză respiratoare, sau dacă ele joacă numai un rol agravant sau favorizant. În general, infecţiile bacteriene agravează alergozele respiratoare şi în aceste cazuri tratamentul cu antibiotice dă rezultate favorabile. Infecţiile căilor respiratoare trebuie considerate mai mult ca un factor secundar important sau ca un mecanism care precipită sau exagerează o alergie preexistentă.

Pe lîngă rolul important al alergenelor exogene sau endogene, trebuie menţionată participarea în producerea şi întreţinerea alergiei respiratoare a factorilor nervoşi şi endocrini.

Participarea influenţelor nervoase este bine stabilită: Bîkov şi colaboratorii au arătat că scoarţa cerebrală: *a)* intervine în psihizarea acceselor de astm; 2) realizează un proces de alergizare psihică consecutiv traumelor psihice repetate, şi *c*) poate declanşa un acces de astm, după mecanismul reflexelor condiţionate (Lichtenstein). Este cunoscută de asemenea influenţa unor şocuri emoţionale în producerea unor alergoze respiratoare, precum şi suprimarea unor astfel de stări prin narcoză. Intervenţia unor factori endocrini este şi ea demonstrată de observaţiile care arată un paralelism net între apariţia unui astm alergic şi fluctuaţiile tulburărilor endocrine, îndeosebi la femei, cu dereglări ovariene şi tiroidiene, precum şi de rezultatele favorabile ale tratamentului hormonal.

Între factorii alergici infecţioşi şi nervoşi există o interdependenţă netă, după cum există şi o predominanţă a unora asupra altora în raport cu vîrsta. Astfel la copiii pînă la 4 ani, în determinismul stărilor alergice predomină factorii infecţioşi, reprezentaţi de bronşitele frecvente în această perioadă şi într-o măsură oarecare factorii alimentari. De la 5 la 14 ani, factorii alergici şi cei nervoşi cresc în importanţă, iar cei infecţioşi trec pe un plan secundar. Între 15 şi 25 de ani, factorii alergici predomină, cei neuro-endocrini sînt mai reduşi (îndeosebi la bărbaţi), iar factorii infecţioşi aproape lipsesc. La adulţi şi bătrîni, factorii alergici scad în importanţă cu creşterea vîrstei, la femei factorii neuro-endocrini sînt adesea dominanţi, iar factorii infecţioşi devin din nou importanţi, în special la bărbaţi.

Alergozele respiratoare posedă cîteva caractere comune:

— în raport cu condiţiile de producere, ele apar mai ales cu predominanţă sezonieră, sub influenţa schimbărilor climatice şi îndeosebi sînt provocate prin inhalarea de diverşi alergeni specifici;

— în raport cu aspectul clinic, ele au de obicei un început brusc, o manifestare paroxistică şi un sfîrşit brusc;

— în raport cu manifestările celulare şi hormonale de tip alergic, ele se însoţesc de o eozinofilie locală şi sanguină şi de pozitivitatea testelor de alergie (cuti- şi intradermoreacţii, reacţia Prausnitz-Küstner).

Manifestările alergice respiratoare pot interesa:

— căile aeriene superioare: rinopatiile alergice (coriza spastică sezonieră, rinita alergică vasomotoare) etmoiditele, sinuzitele şi polipozele alergice;

— bronşiolele: astmul alergic;

— plămînul şi pleura: pneumopleuropatiile alergice (infiltratele Löffler, unele pleurezii cu eozinofile).

RINOPATIILE ALERGICE

1. CORIZA SPASTICĂ SEZONIERĂ

Mai este numită şi coriza sau febra de fîn; se caracterizează prin accese paroxistice de coriză, însoţite de manifestări oculare, care apar cu caracter sezonier şi sînt provocate de o alergie la polenuri de plante. Boala se întîlneşte mai mult între 10 şi 50 de ani, şi apare în anumite perioade ale anului — aceleaşi pentru bolnavul respectiv — de obicei primăvara şi vara.

Simptome. Începutul, obişnuit brusc, e precedat uneori de tulburări discrete nazale, oculare şi cîteodată bucale (prurit, lăcrimare, congestie conjunctivală, senzaţie de arsură conjunctivală şi bucală), după care urmează accesul propriu-zis. Acesta e caracterizat prin strănuturi repetate şi o scurgere nazală, apoasă, incoloră, uneori foarte abundentă şi iritantă pentru pielea regiunii subnazale. Manifestările oculare aproape constante şi uneori predominante sînt reprezentate de: senzaţii de arsură, lăcrimare, fotofobie, congestie conjunctivală, edem conjunctival şi palpebral. Deseori se adaugă şi alte simptome: senzaţie de arsură bucală, jenă respiratoare datorită obstrucţiei nazale, cefalee fronto-parietală sau migrenă, tulburări auditive (vîjîituri, ţiuituri, scăderea auzului), tulburări ale căilor respiratoare inferioare, bronşite, bronşiolite, accese de astm bronşic, rareori edem glotic, tulburări alergice cutanate, dureri şi tumefieri articulare, tulburări digestive, uneori stări febrile. Bolnavii devin sensibili şi la alţi excitanţi (acustici, vestibulari, optici), de care caută să se protejeze (prin ochelari fumurii, şedere în camere întunecoase) şi devin iritabili, indispuşi, uneori deprimaţi.

Examenul cavităţilor nazale arată o mucoasă palidă sau roşie, edematoasă, mai ales la nivelul cornetelor care devin uneori atît de mari încît obstrucează complet cavităţile. Mucoasa este acoperită de o secreţie mucoasă care examinată în frotiu colorat arată prezenţa de eozinofile în număr variabil, în raport cu concentraţia secreţiei şi cu existenţa unei infecţii secundare. În sînge poate exista o uşoară eozinofilie. Accesele se repetă de obicei de mai multe ori pe zi, fiind mai intense în dimineţile însorite (polenizarea producîndu-se mai mult la soare şi între 9 şi 10 dimineaţa), devin mai rare sau dispar noaptea şi în intervalul dintre ele, edemul mucoasei, rinoreea şi tulburările subiective scad sau dispar complet.

Evoluţie. Boala durează de obicei 2—3 luni (mai-iulie), după care accesele se răresc şi dispar pînă la anul următor, cînd reapar cu aceleaşi caractere. Ea poate dura toată viaţa sau, în cazurile necomplicate, se atenuează cu timpul sau chiar dispare. Alteori pot apărea complicaţii: instalarea unui astm bronşic, infecţii supraadăugate (sinuzite, care apar mai ales cînd mucoasa edematiată obstrucează ostiurile sinuzale).

Cîteodată, tulburările provocate iniţial de alergeni specifici (polen) ajung să fie reproduse şi de excitanţi nespecifici: praf, excitanţi termici (frig) sau de alţi alergeni (spori de ciuperci, substanţe chimicale etc.).

Etiologie. La mulţi bolnavi se notează o predispoziţie constituţională şi un caracter familial al bolii. Ca factori favorizanţi intervin profesiunea, infecţiile preexistente rinofaringiene. Factorii neuro-endocrini pot juca un rol agravant.

Cauza principală este reprezentată de polenurile a diferite plante, îndeosebi graminee necultivabile, sălbatice, a căror perioadă de polenizare durează din mai pînă în iulie. Caracterul alergenic al polenului nu este exclusiv, el fiind prezent şi în seminţele plantelor respective (posibilitatea producerii acceselor pe cale digestivă). Sporii unor ciuperci şi îndeosebi mucegaiurile care cresc pe seminţele şi pe tulpinile herbaceelor moarte sînt o altă cauză a bolii.

Diagnosticul pozitiv. Diagnosticul pozitiv este uşor şi se bazează pe aspectul clinic şi caracterul sezonier al bolii, ca şi pe prezenţa unui număr mare de eozinofile în secreţia

Scanned with OKEN Scanner

nazală și lacrimală din timpul acceselor. Precizarea etiologiei poate fi făcută cu ajutorul testelor alergice cutanate, oftalmice sau nazale, care demonstrează etiologia polenică și pot indica și alergenul polenic în cauză, în vederea unei desensibilizări specifice. Reacția Prausnitz-Küstner nu este utilă în această boală.

Diagnosticul diferențial se face cu: corizele infecțioase, care au un început mai insidios, o durată de cîteva zile, o secreție mucoasă, la început incoloră și apoi gălbuie, bogată în neutrofile, cu eozinofile puține sau absente și îndeosebi cu rinitele alergice vasomotoare; acestea apar în tot timpul anului, au manifestări oculare și asociate, mai puțin intense, iar testele cutanate arată o sensibilitate la alți alergeni decît la polen.

Tratament. Desensibilizarea specifică cu alergenul respectiv este terapia de elecție, dar este dificil de realizat.

Rezultatele bune s-au obținut în rinopatiile alergice cu instilații nazale de prednisolon, în soluție care conține 0,5 mg sau 1 mg/ml; prima concentrație e utilizată în formele mai ușoare, iar a doua în formele mai serioase și mai înaintate. Instilațiile se fac în fiecare nară, la început la intervale de 1/2 oră, timp de 2 zile (numai ziua), apoi se reduc la de 4 ori pe zi. S-au obținut uneori rezultate bune și cu antihistminice de sinteză (antistin-privine în instilații nazale, sau fenergan, benadril, alergan etc. pe gură).

2. RINITA ALERGICĂ VASOMOTOARE

Este provocată de alți alergeni decît polenurile și are o simptomatologie asemănătoare cu coriza spastică sezonieră. Relația dintre ea și această coriză este aceeași ca între astmul provocat de cauze diferite și astmul sezonier produs de polenuri. Ea este asemănătoare în mai multe privințe cu astmul bronșic, principala deosebire dintre ele fiind organul de șoc și de aceea a și fost numită uneori „astmul nasului". Deseori manifestările rinitei vasomotoare precedă sau coincid cu un acces de astm bronșic, ambele boli avînd de obicei aceeași cauză.

Simptome. Boala se manifestă prin accese care apar de obicei brusc, cu senzație de uscăciune și prurit în nas, urmate de strănuturi numeroase repetate (în general mai mult de 3 strănuturi succesive sugerează o stare alergică a mucoasei nazale), după care apar o rinoree apoasă și o obstrucție nazală datorită edemului mucoasei cornetelor nazale, care silește pe bolnav să respire mai mult sau exclusiv pe gură. Din această cauză, cavitatea bucală este uscată, iar vorbirea capătă un caracter nazonant. În timpul simptomelor apare și o anosmie. Accesele, precum și simptomele oculare și generale, sînt mai puțin intense decît în febra de fîn.

În cursul accesului, examenul nazal arată o mucoasă roșie și edematiată, care poate obstrua cavitățile nazale, precum și o secreție apoasă abundentă. Mucoasa este foarte sensibilă și orice atingere a ei provoacă strănuturi și rinoree. Între accese, ea poate redeveni normală. Aspectul mucoasei și al secreției este uneori modificat de o infecție supraadăugată. Dacă boala durează mai mult, mucoasa apare lucioasă, de culoare violetă-palid, liliachie, și poate căpăta un caracter hipertrofic, cu formare de polipi care ajung uneori să umple cavitățile nazale și cavitățile sinusurilor.

Secreția examinată în frotiu arată prezența de eozinofile izolate sau grupate, care indică o alergie nazală, ele lipsind complet în stările infecțioase și supurative ale cavităților nazale și sinuzale. În sînge se găsesc de asemenea o eozinofilie și adesea leucopenie cu mononucleoză.

Evoluție. Accesele se repetă în decursul anului, ele apărînd și în raport cu pragul de toleranță variabil al bolnavilor. Ele pot fi absente luni sau ani, pentru a reapărea din nou, lucru care se observă și în astmul bronșic, a cărui evoluție este asemănătoare.

Uneori, accesele devin cu timpul mai atenuate și pot chiar dispărea; alteori, ele devin mai intense și se pot complica cu astmul bronșic, bronșite, sinuzite, care maschează uneori

Scanned with OKEN Scanner

complet aspectul clinic inițial și domină cu caracterul lor infecțios, supurativ, tabloul clinic și evoluția bolii.

Etiologie. Rolul factorului constituțional și al celor favorizanți este același ca în febrele de fîn și în astm. Boala e mai frecventă în anumite profesiuni (brutari, crescători de vite, călăreți, lucrători de piele, de saltele, farmaciști, surori, infirmiere).

Alergenele cele mai des întîlnite sînt: praful din casă sau din microclimatul locului de muncă, perii animalelor, lîna, tutunul, medicamentele (ipeca, streptomicină etc.), alergenele digestive (mai ales cerealele: grîu, secară, orez). Agenții fizici (schimbări bruște de temperatură, de climă) și cei bacterieni joacă mai mult rol de factori de excitare și de agravare.

Diagnosticul pozitiv este relativ ușor după aspectul clinic, caracterul neperiodic și nesezonier al acceselor, examenul nazal și prezența de eozinofile în secreția nazală.

În discuție pot intra corizele infecțioase, febra de fîn (vezi coriza spastică) și sinuzitele acute și cronice hiperplastice, ultimele putînd fi chiar consecința unei rinite alergice. Diagnosticul etiologic va putea fi precizat prin analiza condițiilor de apariție a bolii, cu ajutorul testelor alergice cutanate sau intradermice și în fine prin testul terapeutic (îndepărtarea alergenului suspectat suprimă accesele). În cazurile în care nu se descoperă nici un alergen exogen se poate bănui și cerceta existența unui alergen endogen (produse bacteriene, produse de desfacere ale unor alimente ingerate, sau ale unor hormoni etc.).

Alteori se întîlnesc cazuri care, deși au manifestări clinice tipice de alergie nazală, nu prezintă însă nici un semn de alergie. Acestea intră în cadrul așa-numitelor *rinite vasomotoare nealergice*, care pot fi provocate de diverși factori (prafuri inerte, mirosuri, schimbări de temperatură) și se datoresc unei hiperexcitabilități reflexe a mucoasei nazale.

Tratamentul. Tratamentul are la dispoziție următoarele mijloace:

1) suprimarea alergenului (dacă este posibil);

2) desensibilizarea specifică;

3) substanțe antihistaminice de sinteză: fenergan, antistin, privine, benadril, alergan;

4) tratament hormonal (vezi febra de fîn). Cortizonul poate fi aplicat local (instilații sau pulverizări) sau injectat subperiostic în cornetul inferior;

5) asanarea eventualelor focare infecțioase și tratamentul infecțiilor coexistente;

6) îndepărtarea chirurgicală a unor factori de întreținere (hipertrofie de cornete, deviație de sept, polipi etc.).

3. ETMOIDITELE ȘI SINUZITELE ALERGICE

Există independent sau sînt consecințe ale unei rinite alergice preexistente.

Simptomatologia lor este asemănătoare cu a acesteia, iar diagnosticarea lor nu se poate face decît cu mijloace speciale (rinoscopie, diafanoscopie, radiografia sinusurilor, puncție sinuzală exploratoare). Cu aceste examene se poate constata, fie prezența unei mucoase edemațiate, cenușii, fie existența unui lichid în cavitățile sinuzale, clar sau vîscos, bogat în eozinofile, sau, în fine, prezența de formațiuni polipoase. Acestea, cînd sînt abundente, realizează forma de sinuzită alergică polipoasă, cu numeroși polipi în cavitățile nazale și sinuzale, care se manifestă clinic prin stare de obstrucție nazală permanentă cu anosmie, dureri în masivul facial sau cefalee și scurgeri intermitente de serozitate apoasă.

ALERGIA DIGESTIVĂ

Spre deosebire de manifestările alergice respiratoare, care, posedînd un cadru clinic relativ bine individualizat, sînt susceptibile de un diagnostic mai ușor și mai precis, manifestările alergice digestive sînt aproape lipsite de caractere clinice proprii și deci mult mai

greu de diagnosticat. Aceasta se datorește faptului că aparatul digestiv posedă o activitate fiziologică mult mai complexă, în care procese variate de secreție, resorbție, eliminare, motilitate interferează simultan și se influențează reciproc, iar tulburările de ordin funcțional sau organic la nivelul componentelor sale structurale (mucoasă, musculară, seroasă, nervi, vase) se manifestă printr-o simptomatologie apropiată sau identică. Dacă adesea este dificil de precizat dacă substratul unei tulburări digestive este funcțional sau organic, cu atît e mai anevoios de a delimita natura alergică a unor manifestări digestive care nu au adesea nici un caracter clinic particular. Uneori, chiar cînd existența alergiei este clară, rolul ei în determinismul tulburărilor digestive nu poate fi precizat, deoarece și alți factori decît alergia pot contribui la producerea lor. La aceste dificultăți de diagnostic se adaugă și insuficiența de mijloace practice pe care le avem la dispoziție pentru a face proba naturii alergice a unei tulburări digestive. Toate acestea impun medicului o analiză atentă și minuțioasă în vederea diagnosticării corecte, cu atît mai mult, cu cît importanța proceselor alergice în patologia digestivă nu e de loc neglijabilă și de precizarea ei depinde eficacitatea acțiunii terapeutice. În practica curentă, diagnosticul precis nu se pune decît în fața unor manifestări nutritiv-alergice, în care relația dintre acestea și alergen este evocată clar de anamneză. În realitate însă, tulburările gastro-intestinale de natură alergică sînt mult mai frecvente, dar punerea în evidență a unei hipersensibilități față de alimentele obișnuite este dificilă, iar anamneza nu oferă nici ea suficiente date pentru diagnosticul care nu poate fi precizat decît prin descoperirea alergenului cu ajutorul unei diete severe de eliminare și a unor probe de provocare.

Alergia digestivă este legată de faptul că, în raport cu alergenele, aparatul digestiv este organ de atac, de resorbție și de contact. De integritatea sa funcțională și anatomică depinde în cea mai mare parte apariția fenomenelor alergice. S-a arătat recent că sucul gastric normal degradează prin acțiunea sa clorhidropeptică toate proteinele alergice în așa măsură, încît ele își pierd efectul lor de alergen (Schleinzer). Totuși, existența unei activități clorhidropeptice normale sau crescute nu este totdeauna suficientă pentru a opri ajungerea în intestin a unor proteine alergenice, deoarece aceasta este în funcție și de alte condiții, și anume:

— durata de ședere în stomac a proteinelor alergenice și deci timpul de expunere a acțiunii clorhidropeptice; această durată nu e condiționată numai de pH-ul conținutului gastric, ci și de numeroși alți factori;

— cantitatea de alergene ingerate; cu cît ea este mai mare, cu atît este mai posibil să pătrundă în intestin alergene neatacate de sucul gastric. Este cunoscut cazul unei persoane, la care după ingestia, cu prilejul unei prinsori, a 24 de ouă consecutiv, s-a instalat o alergie la ouă (absentă anterior), care a rămas definitivă;

— apariția uneori, datorită diverșilor factori (insuficiențe secretoare digestive, accelerări ale tranzitului enteral), de fragmente incomplet degradate ale unor alimente ingerate care nu sînt alergenice, fragmente care devin alergenice și se resorb prin mucoasa intestinală.

Creșterea permeabilității intestinale la alergene este un alt factor care explică apariția alergiei digestive. Permeabilitatea mucoasei intestinale e crescută în enterite, în care manifestările alergice sînt relativ frecvente, precum și în urma acțiunii unor substanțe, unele iritante ale mucoasei (piper, muștar, ardei iute, podofilină etc.), altele mai puțin (alcool, cafeină, bilă).

Manifestările alergice gastro-intestinale se împart, din punctul de vedere al producerii lor, în 2 categorii:

1. *Directe* sau *intrinsece*, cînd ele rezultă din contactul direct al tubului digestiv cu alergenele, cu producerea la locul de contact a inflamației alergice: a) alergenul ajunge

introdus pe cale orală în contact cu mucoasa, fiind vorba de un aliment sau de un medicament; b) alergenul ajunge pe cale hematogenă la mucoasă; în acest caz, el nu este obligatoriu un aliment, ci poate fi sau un alergen exogen, introdus prin inhalaţie, injecţie sau un alergen endogen.

2. *Indirecte* sau *extrinsece*, cînd reacţia alergică se produce în alte părţi ale corpului, dar provoacă tulburări digestive.

Cele mai frecvente tulburări alergice gastro-intestinale fac parte din prima categorie, factorii etiologici cei mai frecvenţi fiind alimentari şi medicamentoşi.

Rezultă deci că alergia gastro-intestinală sau digestivă nu este sinonimă cu alergia alimentară. Alergia alimentară dă uneori manifestări gastro-intestinale, dar acestea pot lipsi, existînd în schimb manifestări cutanate, respiratoare.

Alergia digestivă este în schimb de cele mai multe ori de cauză alimentară şi mai rar este provocată de alte alergene.

Alergenele alimentare sînt reprezentate de alimente ingerate, fie cu regularitate: lapte, ouă, carne, cartofi, făină, ceai etc., şi în acest caz tulburările sînt continue, fie consumate periodic: fructe, crustacee, cacao etc., cînd tulburările apar intermitent, uneori paroxistic.

Alergenele nealimentare sînt reprezentate de:

— Medicamente administrate pe cale orală (aspirină, barbiturice, mercur, beladonă etc.) sau parenterală (vaccinuri, produse opoterapice, seruri).

— Alergene de inhalaţie: parfumuri, polenuri, spori de ciuperci, fum de tutun, gaze diverse.

— Alergene microbiene, provenite din infecţii de focar.

Patogenie. Tulburările alergice se datoresc unei sensibilizări specifice a celulelor unei porţiuni sau a întregii mucoase digestive, astfel încît un contact ulterior cu alergenul provoacă o reacţie imediată şi uneori violentă, de tip anafilactic. În acest sens pledează observaţiile experimentale ale lui Walzer. Experimentînd pe maimuţă, el a sensibilizat specific mucoasa din diverse părţi ale tractului digestiv cu un ser sensibilizant; contacte ulterioare cu alergenul specific au provocat cu regularitate o reacţie asemănătoare cu reacţia de transfer pasiv a alergiei pe piele (Prausnitz-Küstner) însoţită în plus de hipersecreţie şi tulburări de tonus şi peristaltism, care explică aspectele radiologice particulare observate în cursul unor stări de alergie gastro-intestinală.

În episoadele acute de alergie digestivă se produce uneori un edem acut şi intens al mucoasei gastro-intestinale, uneori cu caracter obstructiv, asemănător cu edemul Quincke, care a putut fi constatat intraoperator, în unele cazuri acute în care s-a intervenit cu un diagnostic greşit (ileus, perforaţie viscerală etc.).

Diagnostic. Simptomele alergiei gastro-intestinale fiind similare cu cele ale tulburărilor funcţionale sau organice, este absolut necesar înainte de a afirma natura alergică a unei tulburări gastrointestinale să se elimine orice posibilitate de boală organică sau de tulburare funcţională printr-un examen gastro-intestinal cît mai complet.

În sprijinul naturii alergice a tulburărilor pledează:

— descoperirea cu ajutorul unei anamneze minuţioase a unor antecedente alergice familiale şi personale (astm, eczeme, urticarii etc.);

— coexistenţa unor alte tulburări alergice (cutanate, respiratoare) cu începutul tulburării digestive;

— relaţia regulată dintre apariţia tulburărilor şi contactul cu o anumită substanţă (aliment, medicament), precum şi dispariţia tulburărilor după eliminarea substanţei respective. În această privinţă se va face distincţia între alergie şi intoleranţa digestivă;

Scanned with OKEN Scanner

— prezența concomitentă a unei reacții eozinofilice (în sînge sau în sucul gastric etc.);
— reacții cutanate alergice pozitive la alimentele sau medicamentele respective. Valoarea diagnostică a testelor cutanate este însă relativă, deoarece în primul rînd, deși făcute cu alergenul specific, ele pot fi negative, anticorpii fiind prezenți uneori numai în mucoasa digestivă și absenți în piele; în alte cazuri, alergenul este un produs intermediar de digestie al unui aliment care prin el însuși nu e alergenic. În fine trebuie să se țină seamă și de faptul că sensibilizarea la alergenele nutritive nu este totdeauna permanentă și imuabilă. Ea variază în funcție de timp și de alți factori (cantitate de alergene, resorbție intestinală etc.), îmbrăcînd uneori un caracter ciclic. Nici testele pozitive nu oferă o certitudine, ele putînd traduce o alergie la un factor care nu joacă un rol determinant în producerea tulburărilor alergice digestive.

O valoare mai deosebită ca test de diagnostic al alergiei și al alergenului în cauză are criza hemoclazică (Widal) și indexul leucopenic (Vaughan), care sînt urmărite după ingestia de alergene sau de alimente suspectate a fi alergenice.

Ameliorarea sau dispariția tulburărilor după injecția de adrenalină pledează deasemenea pentru natura lor alergică. Diagnosticul poate fi completat cu ajutorul regimurilor de eliminare sau de adițiune.

Regimurile de eliminare sînt în general dificil de realizat și de administrat. Ele urmăresc descoperirea alergenului prin eliminarea progresivă din regim a cîte unui aliment, pînă la dispariția tulburărilor. Totuși, metoda nu este sigură, deoarece alimentele pot provoca tulburări nu numai printr-un mecanism alergic, ci și prin alte mecanisme (intoleranță, iritație etc.).

Prin regimurile de adițiune propuse de Andresen se urmărește provocarea tulburării alergice gastro-intestinale, prin adăugarea la un regim de bază care nu produce tulburări, a cîte unui aliment suspect. Cînd tulburările sînt intermitente, regimul de bază e constituit din alimente obișnuite, care sînt bine tolerate. Dacă însă tulburările sînt continue se prescrie un regim de bază, constituit din 4—5 alimente care nu intrau anterior de loc în hrana obișnuită a bolnavului (de ex. gelatină, mazăre, secară, orez, struguri); se urmărește să se vadă dacă se obține o ameliorare și în acest caz se adaugă zilnic cîte unul din alimentele regimului obișnuit, urmărindu-se după care din acestea apar tulburările.

Dacă proba regimului de adițiune este pozitivă, ea trebuie repetată de cîteva ori, înainte de a se conchide sigur la natura alergică a tulburărilor.

O atenție deosebită se va da diagnosticului diferențial între o alergie digestivă și o intoleranță alimentară. Uneori precizarea este ușoară, mai ales cînd sînt incriminate alimente greu digestibile, ca ridichi, ceapă, varză, castraveți, care pot provoca tulburări dispeptice la persoane nealergice. Dacă însă aceste alimente provoacă tulburări gastro-intestinale alergice, acestea se însoțesc de obicei și de alte manifestări alergice (urticarii, prurit, astm etc.).

Cît privește tulburările dispeptice care apar după ingestia de grăsimi sau de hidrocarbonate, ele se datoresc de obicei unei intoleranțe și nu unei alergii.

Intoleranța traduce mai mult o diferență cantitativă în răspunsul fiziologic la o substanță pe cînd răspunsul alergic este mai mult de ordin calitativ.

*

Manifestările alergice gastro-intestinale sînt mai des *periodice acute*, și mai rar continue, cînd realizează o adevărată *alergie digestivă cronică*.

Pentru ușurința studiului, *manifestările periodice* vor fi descrise la nivelul diverselor segmente ale tubului digestiv. Ele îmbracă mai rar forme generalizate la tot tractul gastro-intestinal și mai des forme localizate.

Scanned with OKEN Scanner

FORMELE GENERALIZATE

De obicei acute, încep brusc, după ingestia unor alimente (crustacee, căpşuni etc.), cu simptomele unei gastro-enterocolite acute: dureri abdominale vii, vărsături, diaree profuze, scăderea tensiunii arteriale pînă la colaps, uneori erupţii urticariene, cefalee, stare febrilă. Acest tablou clinic grav este însă trecător şi după ½—1 oră simptomele se atenuează.

Diagnosticul trebuie făcut cu toxiinfecţii alimentare, salmoneloze, enterite stafilococice sau moniliazice, a căror durată este mai lungă şi permite descoperirea germenilor în cauză la examenul bacteriologic. Prezenţa unei eozinofilii sanguine e deosebit de utilă pentru diagnostic, mai ales dacă ea lipsea anterior.

FORMELE LOCALIZATE

Manifestările labio-buco-faringiene. Inflamaţia buzelor, cheilita, poate fi provocată de unii constituenţi ai roşului de buze sau de unele proteine alimentare care pot provoca edeme Quincke sau reacţii eczematoide ale buzelor.

Stomatitele alergice sînt provocate de alimente, proteze, plombe dentare sau de medicamente aplicate pentru tratarea unor afecţiuni gingivale sau dentare.

Alte manifestări locale alergice sînt: senzaţii de arsură, prurit, edeme ale mucoasei bucale sau ale limbii. Ele apar mai ales în alergiile de contact şi au o durată scurtă. În alergiile produse pe cale hematogenă pot fi uneori mai intense, cu edeme linguale foarte mari.

Parotidita alergică este rară şi se caracterizează prin accese repetate de tumefiere uni- sau bilaterală a parotidei, apărînd la persoane cu antecedente personale sau familiale alergice. Secreţia salivară mai vîscoasă duce uneori la constituirea de cilindri, mulaje ale canalului Stenon şi conţine multe eozinofile.

Pe esofag, manifestările alergice sînt rare şi se traduc prin disfagie şi uneori dureri retrosternale, care se datoresc unui edem al mucoasei.

Manifestările gastro-duodenale sînt diverse şi îmbracă un carater dispeptic, cu greţuri, vărsături periodice sau explozive postprandiale, senzaţii de disconfort, de greutate sau distensie epigastrică, pirozis, pilorospasm cu retenţie gastrică şi uneori hemoragii digestive. Acestea din urmă se pot datori şi unei purpure Henoch netrombocitopenică, pe bază alergică.

Simptomele de mai sus sînt expresia unei adevărate *gastrite alergice* (Kayser). Examenul radiologic făcut cu precauţie este uneori concludent. După ce un examen făcut în lipsa simptomelor a arătat o mucoasă normală, se face un examen în cursul căruia la poţiunea baritată se adaugă o cantitate mică de alergen faţă de care reacţionează pacientul. După cîteva minute, pe lîngă simptomele clinice, apare o modificare a aspectului mucoasei, ale cărei cute devin groase, deseori un pilorospasm şi tulburări de tonus al musculaturii.

Examenul gastroscopic a pus în evidenţă în asemenea cazuri edeme ale mucoasei antrale, congestii, îngroşări ale cutelor mucoasei cu scăderea peristalticii, hipersecreţie de mucus, uneori sufuziuni purpurice (Chevallier). Aceste modificări apar îndeosebi în treimea distală a stomacului. În unele cazuri în care s-a practicat o intervenţie chirurgicală din cauza unui diagnostic eronat de ulcer s-au găsit o mucoasă edematiată, uneori ulceraţii aftoide şi o bogată infiltrare de plasmocite şi eozinofile în mucoasă, submucoasă şi musculară. Cînd mucoasa gastrică este expusă continuu la acţiuni alergice, se pot produce cu timpul modificări de gastrită cronică diagnosticabilă cu ajutorul examenului radiologic şi al conţinutului gastric, iar mucoasa iritată răspunde şi la excitaţii nespecifice în acelaşi fel cum răspundea la început numai la un alergen specific.

În cadrul unor astfel de stări de alergie cronică gastrică au fost descrise şi cazuri false de linită plastică, precum şi granuloame eozinofilice gastrice sau hipertrofii pilorice

Scanned with OKEN Scanner

cu infiltrație eozinofilică, pentru care s-a intervenit uneori chirurgical, cu diagnosticuri eronate.

În ceea ce privește *ulcerul gastro-duodenal*, participarea în patogenia sa a unei componente alergice a fost mult discutată, în raport cu unele observații experimentale și clinice care pledează în acest sens. Este cunoscută astfel producerea de ulcere la animale sensibilizate, precum și obținerea cu ușurință a ulcerelor histaminice, ca și observația că peste 80% din ulcerоși au o histaminemie ridicată. Pe plan clinic există numeroase observații de apariție a unui ulcer, concomitent cu un episod acut alergic sau consecutiv unor injecții de ser, vaccinări antivariolice, ingestii de aspirină, a căror acțiune alergenică la bolnavii respectivi a fost demonstrată prin teste cutanate și prin proba Prausnitz-Küstner. Recent (1957), Grzan și Uthgennant au descris la om ulcere gastro-duodenale acute cu geneză alergică, asemănătoare clinic ulcerului gastric, după arsuri sau insolații și corespunzînd ulcerelor experimentale, cu care au comună și tendința de vindecare rapidă.

Există de asemenea puține cazuri în care s-a putut urmări clinic dezvoltarea unui ulcer dintr-o gastrită alergică. Este binecunoscută, pe de altă parte, ameliorarea pînă la dispariție a unor ulcere și reapariția lor în raport cu eliminarea sau reintroducerea unor alimente din regimul bolnavilor respectivi.

Toate aceste observații demonstrează participarea alergiei în producerea unor ulcere; ea însă trebuie interpretată cu prudență, dat fiind numărul mult mai mare de ulcere în care nu se poate pune în evidență nici o componentă alergică. Aceasta poate fi însă suspectată la un ulceros, cînd în antecedentele sale familiale sau personale există manifestări alergice și cînd el nu răspunde satisfăcător la tratamentul obișnuit. Coexistența unui ulcer cu o alergie alimentară impune o observație atentă și un regim dietetic bine ales, pentru a evita unele complicații grave (obstrucție pilorică acută, hemoragii). Agravarea suferințelor la unii ulcerоși, provocată de un regim lactat, a fost pusă adesea pe seama unei alergii la lapte, care a fost uneori confirmată prin teste cutanate. Nu este mai puțin adevărat însă că agravarea poate să se datorească și existenței sau intensificării unui proces inflamator gastritic care însoțește ulcerul sau apariției unei colite de fermentație, ambelei nflamații neavînd relații cu stările alergice provocate de lapte.

Duodenitele alergice relativ frecvente se manifestă cu tabloul clinic obișnuit al duodenitei, evoluează uneori periodic, ca și ulcerul, și se pot complica de hemoragii.

Manifestările intestinale alergice sînt acute sau cronice. Reacția alergică poate interesa numai intestinul subțire sau cel gros, sau numai unele segmente ale acestora.

Cum, pe de o parte, manifestările clinice nu au deseori nici un caracter particular iar, pe de altă parte, intestinul se sustrage în mare măsură explorărilor funcționale, diagnosticul de alergie intestinală este de obicei greu de stabilit. Aceasta poate fi suspectată sau dovedită cînd tulburările intestinale apar brusc la o persoană după o masă care nu a provocat tulburări și altora care au consumat-o concomitent, cînd ele sînt însoțite de alte manifestări alergice, cînd ele pot fi reproduse experimental prin ingestia unui anumit aliment, sau cînd ele dispar prin înlăturarea din regim a alimentului respectiv.

În practică, proba naturii alergice a unor tulburări intestinale este greu de realizat, mai ales în suferințele cronice, cînd bolnavii devin de obicei polisensibilizați, alergenele sînt numeroase, iar reacțiile alergice inițiale ajung cu timpul să provoace, prin excitațiile lor secretoare, vasculare și motoare repetate, o colită sau o enterocolită banală cu modificări anatomice permanente și cu simptome care se suprapun, modifică sau maschează total simptomele alergiei intestinale inițiale.

Simptome. Alergia intestinală se poate manifesta prin tulburări variate: dureri abdominale, diaree, constipații, hemoragii.

Scanned with OKEN Scanner

Durerile abdominale apar de obicei repede, la una sau la cîteva ore după ingestia de alimente alergenice şi durează 3—24 de ore. Ele au modalităţi variate de manifestare: crampe, dureri de distensie, dureri de tip ulceros sau de apendicită. Uneori violenţa lor sugerează leziuni abdominale grave.

Diareea este una din manifestările frecvente ale alergiei intestinale. Ea poate fi unica manifestare alergică sau apare împreună cu alte tulburări digestive (dureri abdominale, greţuri şi vărsături, pirozis etc.) sau extradigestive (oboseală, astenie, stări de toxemie, nervozitate, depresiune etc.).

Dintre alergene, cel care o provoacă mai des este laptele; uneori, după cîteva picături de lapte ingerate, apar 5—15 scaune apoase în 2—3 ore. Diareea alergică apare sub formă acută, alteori însă este cronică. Bolnavii au 3—10 scaune pe zi, iar în episoadele mai grave, peste 20 pe zi. Scaunele sînt explozive, de culoare deschisă, spumoase, lichide şi apar cu tenesme, iar bolnavii au balonări, flatulenţe, crampe abdominale generalizate sau localizate. Diareea apare la intervale de 1—3 săptămîni, durează cîteva zile, sau apare de cîte ori se ingerează alergenele în cauză. Uneori, constipaţia alternează cu diareea. În scaune, mucusul este de obicei prezent, pH-ul este scoborît, iar aciditatea titrabilă e mult crescută. Reacţia acidă a fecalelor s-ar datori conţinutului acid al stomacului, care e transportat atît de repede prin intestin încît nu are timp să fie neutralizat de sucurile intestinale. De aceea, la anaclorhidrici, diareea alergică are reacţie neutră sau rar şi alcalină.

Constipaţia poate avea mai rar o determinare alergică alimentară şi în acest caz se însoţeşte de obicei de crampe abdominale.

O hemoragie digestivă, singură sau însoţind o criză abdominală acută, se poate datori alergiei intestinale. Uneori, ea se însoţeşte de tulburări care simulează un ulcer, pentru care cîteodată se intervine chirurgical, fără ca ulcerul să fie găsit. Hemoragiile se repetă uneori, pînă cînd se descoperă adevărata lor cauză.

Patogenia alergică a fost încriminată într-o serie de afecţiuni intestinale acute şi cronice, fiind uneori, dovedită, alteori mai mult suspectată şi discutată. Dintre aceste afecţiuni menţionăm:

Enterocolitele şi colitele alergice. *Simptome.* Începutul este brusc, imediat sau la un interval de cîteva ore după ingestia alergenului şi se caracterizează prin diaree, crampe abdominale, vărsături, zgomote hidroaerice, cîteodată ascensiuni subfebrile şi absenţa totală de semne la examenul obiectiv; concomitent pot apărea şi alte manifestări alergice. Substratul anatomic e reprezentat de modificări inflamatoare şi hemoragice intestinale cu dilataţii ale capilarelor, venulelor şi arteriolelor, infiltraţie de eozinofile, edem interstiţial şi secreţie de mucus.

Etiologie. Alergenele cele mai frecvent în cauză sînt cele alimentare: lapte, căpşuni, ciocolată, crustacei. Mai rar, alergenele pot fi chimice (aspirină, săruri de mercur, aur etc.); în acest caz trebuie făcută distincţie între reacţiile intestinale alergice şi accidentele intestinale toxice, provocate de aceste substanţe. Reacţiile alergice se deosebesc însă prin faptul că apar la începutul tratamentului, cînd dozele sînt mici, urmează rapid injecţiilor, au o durată scurtă şi reapar după fiecare injecţie, însoţită de alte manifestări alergice.

Diagnosticul, uneori dificil, poate fi precizat după aspectul clinic şi cu ajutorul unor examene de laborator (index leucopenic, eozinofilie sanguină şi în mucusul din scaune). Deosebit de util este examenul radiologic, care pune în evidenţă tulburări de tonus şi motilitate intestinală. Caracteristică este componenta spastică, care este prezentă şi pe intestinul gros şi pe cel subţire. Aceste tulburări apar uneori foarte net, după un prînz baritat, care conţine şi alergenul specific.

Scanned with OKEN Scanner

Enterocolita sau colita muco-membranoasă a fost considerată de unii (Hurst, Rochet) ca avînd o patogenie alergică bine definită. Ea a fost numită şi colită mucoasă sau „colon iritabil", pentru a se sublinia că nu are un substrat inflamator. Patogenia alergică a fost susţinută datorită şi asocierii în unele cazuri cu astmul alergic, cu care prezintă asemănări, fapt care a făcut ca unii s-o considere ca un astm al intestinului (Hurst). În amîndouă afecţiunile se produce o hipersecreţie de mucus şi un spasm al musculaturii netede; aceasta ar putea avea şi o explicaţie anatomo-funcţională: musculatura jumătăţii distale a intestinului primeşte, ca şi acea a bronhiilor, inervaţia din parasimpatic mult mai direct decît restul intestinului, care posedă numeroşi ganglioni şi plexuri interpuse.

Este drept că în unele cazuri s-a putut pune în evidenţă natura alergică alimentară a bolii, cu ajutorul testelor cutanate şi al regimurilor de eliminare (Rowe). Astăzi totuşi afecţiunea este considerată ca o reacţie funcţională a intestinului, ca un sindrom depinzînd de cauze diverse: disfuncţii cortico-neuro-vegetative, reacţii alergice, tulburări reflexe etc. De aceea, în faţa unei astfel de colopatii, natura alergică poate fi bănuită şi căutată, dar în nici un caz afirmată de la început.

Marea anafilaxie alimentară (descrisă de Laroche şi Richet) reprezintă tipul cel mai violent de reacţie alergică intestinală care apare sub forma unei crize abdominale acute simulînd uneori o dramă abdominală. Începutul crizei este brusc, cu dureri abdominale violente, vărsături, diaree, stare de şoc şi colaps, adesea febră şi uneori şi alte manifestări alergice (urticarii, edem Quincke) care, cînd există, au o importanţă diagnostică de prim ordin. Sindromul durează cîteva zile şi lasă apoi o sensibilitate digestivă, cu tendinţă la tulburări gastro-intestinale. El a mai fost numit şi „edem angio-neurotic abdominal acut", deoarece substratul anatomic este reprezentat de un edem acut al mucoasei şi submucoasei intestinului, constatat în unele cazuri în care s-a intervenit chirurgical. Violenţa simptomelor a făcut uneori să se intervină chirurgical cu diagnosticuri diferite: apendicită acută, pancreatită acută, ulcer perforat, tromboza vaselor mezenterice, ileus dinamic. Se cunoaşte un caz care, prezentînd simptome de ileus intermitent, a fost operat de 7 ori pînă cînd s-a dovedit că simptomatologia se datora unei reacţii violente alergice la drojdie de bere (Gutmann).

În alte cazuri, edemul voluminos alergic intestinal este localizat segmentar şi provoacă un ileus mecanic sau duce la apariţia unui ileus spastic. Uneori, reacţia alergică evoluează cu tabloul clinic al unui infarct intestinal; ea este cunoscută sub numele de apoplexie seroasă şi hemoragică a intestinului şi mezenterului (Grégoire), şi a dus de obicei la intervenţie operatoare în cursul căreia nu se descoperă de obicei o cauză organică a infarctului: o novocainizare a mezenterului asociată cu administrarea unui antihistaminic face să dispară tulburările.

*

Apendicita acută alergică nu are un tablou clinic deosebit şi poate fi suspectată doar cînd e însoţită de alte manifestări alergice. La examenul histologic al apendicelui se constată edem şi infiltraţie de eozinofile în submucoasă. Mai des este vorba de un sindrom pseudoapendicular, provocat de reacţii alergice la nivelul regiunii ileo-cecale.

Enterita regională, ileita terminală ar avea, după unii, şi o componentă alergică. În favoarea acesteia ar pleda asocierea cu alte tulburări alergice, evoluţia ei periodică, eozinofilia locală şi generală frecvent observată.

Sprue idiopatic şi celiakia copiilor sînt azi dovedite a avea o patogenie alergică. Alergenul cauzal este mai des alimentar; se găseşte în făina de grîu şi secară şi este reprezentat de gliadină, o fracţiune alcoolosolubilă a glutenului (Dicke, Weijers şi Van de Kamer).

Scanned with OKEN Scanner

Eliminarea glutenului din alimentaţie duce la dispariţia tulburărilor într-o perioadă de 14—40 de zile. S-a dovedit că şi alte alergene alimentare (lapte) pot participa la producerea tabloului clinic de sprue.

Colita ulceroasă. În colita ulceroasă, alergia ar juca, după unii, un rol important. Andresen susţine că iritaţia colică este iniţiată de o reacţie alergică a mucoasei care provoacă spasme şi o hipermotilitate colică; o alergie alimentară ar fi responsabilă de această reacţie în 50—60 % din cazuri, şi ea ar putea reprezenta factorul primar determinant sau un factor de complicaţie a procesului deja constituit. Rowe şi Rowe, pe un material de 138 de cazuri de colită ulceroasă şi enterită regională, găsesc o etiologie alergică în 91% din cazuri. Ei se bazează pe aspectul anatomopatologic care, mai ales în enteritele regionale, se caracterizează printr-o infiltraţie eozinofilică abundentă, pe aspectul evolutiv al bolii şi mai ales pe rezultatele favorabile obţinute în 79% din cazuri prin eliminarea alimentelor alergenice din regim. Tot în favoarea unei patogenii alergice ar pleda remisiunile şi recurenţele bolii, precum şi efectele favorabile ale tratamentului hormonal (ACTH, corticoizi). Chiar dacă frecvenţa unei alergii alimentare nu este atît de mare, participarea ei totuşi a fost demonstrată cu certitudine într-un număr redus de cazuri; aceasta este suficient pentru a se analiza fiecare caz de colită ulceroasă şi din punctul de vedere al existenţei unei eventuale alergii alimentare.

Alergia ano-rectală este mai rară şi manifestările ei, care constau îndeosebi în tenesme, spasme rectale şi prurit anal, apar sau singure sau în cadrul unei reacţii generale colice. La examenul rectoscopic se observă uneori în caz de alergie de contact a mucoasei rectale, edem şi hiperemie a mucoasei. Pruritul anal ar fi determinat uneori de alergene alimentare sau de alergene medicamentoase aplicate local. Interpretarea eozinofiliei din scaune trebuie făcută cu grijă, deoarece ea poate fi prezentă şi într-un neoplasm necrotic rectal sau într-o colită ulceroasă, ca expresie a unei distrucţii de ţesuturi.

Pe lîngă manifestările şi afecţiunile descrise mai sus, în care alergia are un rol cert sau discutabil, dar care impune un examen minuţios, trebuie menţionată şi starea de *alergie digestivă cronică*, al cărei diagnostic este deseori dificil de precizat. Ea cuprinde manifestări multiple şi variate, din grupa celor descrise pînă acum, care au o evoluţie continuă sau intermitentă, capricioasă, însoţită deseori şi de tulburări nealergice. Dificultatea de diagnostic a acestei stări provine din următoarele cauze:

— apariţia tardivă a tulburărilor provocate de un aliment alergizant sau de produsele sale de dezintegrare, deosebită de manifestările alergice acute care apar rapid;

— caracterul ciclic, adesea neregulat al simptomelor: crizele sau manifestările alergice sînt urmate de perioade de linişte, cu durată variabilă, în care bolnavul tolerează perfect alimentul sau alergenul care i-a provocat anterior criza, după care tulburările reapar fără o cauză aparentă;

— bolnavii devin cu timpul hipersensibili la mai mulţi alergeni sau la agenţi nealergenici, care excită mucoasa iritată de reacţiile alergice repetate. Deseori, fenomene inflamatoare banale se supraadaugă stării alergice cronice, complicîndu-i tabloul clinic şi evoluţia;

— în alergia intestinală cronică, problema se complică şi prin intervenţia posibilă a unei sensibilizări sau iritaţii microbiene, sau a rolului alergizant sau iritativ al unei parazitoze intestinale;

— introducerea mascată în organism a unui alergen constituie şi ea un factor de eroare. Astfel un bolnav alergic la albuş de ou îşi elimină din regim albuşul şi totuşi continuă să prezinte tulburările alergice, deoarece consumă pîine, care fără să ştie e unsă la suprafaţă cu albuş.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul alergiei digestive cronice va putea fi stabilit în primul rînd pe baza datelor obținute din anamneză, care constituie elementul esențial pentru diagnostic.

Date utile și uneori demonstrative le oferă examenul radiologic simplu făcut după un prînz baritat cu adaos de alergenul sau alergenele suspectate. Testele cutanate, ca și reacția Prausnitz-Küstner, au valoare redusă; ele sînt frecvent negative, spre deosebire de alergia acută, unde răspunsul pozitiv este mai des. Regimurile de eliminare ajută și ele uneori, dar sînt în genere dificile de realizat practic și necesită un timp îndelungat de urmărire.

TRATAMENTUL ALERGIEI GASTRO-INTESTINALE

Tratamentul alergiei gastro-intestinale va urma liniile generale ale tratamentului celorlalte stări alergice (vezi „Tratamentul"). Elementul esențial este eliminarea alergenului responsabil, cînd acesta a fost identificat. Cum cel mai des alergenul este alimentar, se va căuta suprimarea sa din regim. Cînd eliminarea nu este posibilă, se va încerca desensibilizarea specifică, mai greu de realizat, și îndeosebi skeptofilaxia digestivă sau cea nespecifică. În crizele acute alergice abdominale se recomandă administrarea de adrenalină în injecții de 1 ml soluție $1^0/_{00}$, i.m. atît în scop terapeutic, cît și în scop diagnostic (efect favorabil în caz de alergie).

Tratamentul simptomatic poate aduce și el deseori o ameliorare sau o scurtare a simptomelor. Se va administra simpatol (injecții subcutanate), calciu intravenos, antispastice. Antihistaminicele de sinteză vor fi încercate totdeauna, ele putînd da uneori ameliorări simptomatice remarcabile. Cît privește tratamentul hormonal (ACTH, corticoizi) el va fi considerat de la caz la caz, ținîndu-se seama că administrarea sa e dublată uneori de riscul unor perforații digestive.

Regimul alimentar va consta, în cazurile mai ușoare, din ceai, zahăr, fructe, iar în cazurile grave se va institui pentru cîteva zile o cură de foame.

În alergia digestivă cronică, pe lîngă măsurile de mai sus, se vor mai lua în discuție și eventual aplica diverse măsuri care se adresează modificării terenului:

— corectarea unor eventuale deficiențe (acid clorhidric la hipo- sau anaclorhidrici, calciu la spasmofilici, extracte hepatice și pancreatice la cei cu digestie mai dificilă, vitaminoterapie, cacodilat de sodiu la cei slăbiți, corectarea unui dezechilibru hormonal etc.).

— cure de microșoc cu histamină, începînd cu doze foarte mici și mergînd cu doze crescînde (4—6 săptămîni, de 3 ori pe an, în primul an, și apoi de 2 ori pe an);

— tratament hidro-mineral îndeosebi cu ape sulfatate (Slănic Moldova, Govora, Vulcana, Dănești, Bălțătești, Olănești).

ALERGIA HEPATO-BILIARĂ

Datele precise cu privire la tulburările alergice hepatice sînt relativ reduse, deși ar fi fost de așteptat ca ficatul, prin rolul său în degradarea și sinteza substanțelor proteice, cît și prin situația sa de organ care primește primul substanțele din intestin ce ajung în sînge și deci fiind expus primul la agresiunea alergenelor exo- sau endogene, să prezinte des semnele acestei agresiuni.

Participarea ficatului în procesele alergice trebuie privită din 2 puncte de vedere:

I. Ca organ de șoc, în care caz reacția alergică se exprimă prin tulburări, traducînd suferința organului și avînd la bază modificări anatomice. În acest caz, el are un rol pasiv, răspunzînd direct prin reacții locale la agresiunea alergenică, rezultatul fiind o hepatopatie alergică.

II. Ca organ care participă în metabolismul proteinelor și prin funcțiile sale de fixare, degradare și neutralizare a unor compuși proteici, posibil alergenici, prezervă organismul

de pătrunderea lor în circulaţie; o tulburare în desfăşurarea acestor funcţii ar putea favoriza apariţia unor stări alergice. În acest caz, ficatul joacă un rol activ în mecanismele alergice.

I. **Existenţa unor alterări hepatice alergice** este bine stabilită pe plan experimental şi clinic. La cîine, ficatul este principalul organ de şoc alergic. La 4 ore după producerea unui şoc alergic apar în ficat modificări histopatologice caracteristice: edeme perivasculare, dilataţii capilare, alterări ale celulelor Kupffer. La om au fost observate de asemenea în cazuri de moarte prin şoc anafilactic leziuni hepatice difuze grave: infiltrate leucocitare şi eozinofilice, aspecte de inflamaţie seroasă, leziuni de distrofie galbenă, cu necroze uneori masive. În acest sens pledează şi observaţiile lui Ionnovics, care, procedînd analog cu Masugi, la rinichi, a obţinut la pisică prin injecţia de ser hepatotoxic (ser de iepure la care s-a injectat repetat suspensii de ficat de pisică) leziuni grave de necroză şi scleroză hepatică.

Modificările hepatice provocate de reacţii alergice traduc atingerea predominantă a endoteliului vaselor hepatice şi au următoarea succesiune:

a) producerea unei alterări a permeabilităţii capilarelor hepatice, care are ca efect edemul interstiţial hepatic (inflamaţie seroasă). Aceasta, împreună cu hiperemia de stază, este cauza măririi acute alergice a ficatului;

b) excitarea celulelor Kupffer, care reprezintă mezenchimul activ hepatic;

c) tulburări vasculare: capilarodilataţie, cu hiperemie de stază şi contracţia venelor hepatice;

d) alterări pînă la necroză ale celulelor hepatice, favorizate şi de anoxemia de stază, consecinţă a venoconstricţiei.

Din punct de vedere clinic, la om există mai multe posibilităţi de *hepatopatii alergice*, dintre care mai bine cunoscute sînt următoarele:

1. *Hepatopatia din cursul reacţiilor serice*, consecutivă reinjecţiei de proteine străine. Ea face parte din sindromul şocului anafilactic şi este lipsită de individualitate clinică definită. Existenţa ei a fost dovedită de mai multe observaţii de şoc anafilactic postseric cu sfîrşit letal, în care examenul necroptic a arătat prezenţa unor leziuni grave (distrofie acută, sinusoide pline cu leucocite, îndeosebi eozinofile), precum şi de cazuri de icter hepato-celular apărut în condiţii similare (Flandin, Caroli).

2. *Hepatopatiile alimentare şi medicamentoase alergice* mai puţin cunoscute, dar ilustrate de unele cazuri în care consumul unui alergen specific cunoscut a provocat leziuni hepatice grave, cu icter şi insuficienţă hepatică letală. Este demonstrativă în acest sens observaţia unui bolnav care în curs de 20 de ani a avut mai mult de 30 de ictere care apăreau la cîteva ore după ingestia unui anumit aliment. Cît priveşte hepatopatiile medicamentoase trebuie făcută distincţia dintre cazurile cînd alterarea hepatică se produce prin acţiune toxică şi cînd prin sensibilizare alergică. Apariţia hepatopatiei în cadrul unui sindrom cu manifestări alergice multiple (aşa cum s-a observat uneori după piramidon, mercur) pledează pentru natura ei alergică. Unele medicamente avînd proprietatea de a acţiona ca haptene pot să aibă uneori un efect nociv hepatic şi prin mecanism alergic (uneori atofanul şi neosalvarsanul). Sînt bine cunoscute astăzi alterări hepatice uneori grave, produse prin alergie la penicilină, sulfadiazină, PAS.

Este posibil ca hepatopatiile alergice descrise la punctul 1 şi 2 să fie mai frecvente, raritatea interpretării şi diagnosticării lor datorindu-se alterărilor hepatice puţin intense care se produc mai des, cît şi paucităţii simptomatice prin care acestea se exprimă (hepatalgii, tulburări dispeptice, subicter, mărirea ficatului). De aceea, o participare hepatică trebuie luată mai des în considerare şi căutată în diverse afecţiuni alergice. Astfel, în boala serului şi în alergiile alimentare şi medicamentoase se observă nu rareori măriri ale ficatului, o urobilinogenurie patologică, alterarea unor teste funcţionale hepatice şi uneori subicter

sau icter. Alteori există o sensibilitate hepatică care variază de la o senzaţie de greutate sau de tensiune în hipocondrul drept, pînă la dureri vii, de tipul colicelor. Durerea poate fi localizată numai la nivelul lobului drept sau stîng, sau în regiunea colecistică. Sînt cunoscute cazuri în care după o injecţie de ser imun sau după ingestia unor proteine alergenice au apărut crize dureroase în hipocondrul drept, simulînd perfect o colică veziculară, precedate sau însoţite uneori de urticarii şi leucopenie şi de o mărire a ficatului (Lopez). În toate cazurile de mai sus, hepatopatia alergică, fără să aibă adesea manifestări clinice importante, există şi trebuie căutată printr-un examen anamnestic şi fizic riguros, dublat de explorări funcţionale care sînt deosebit de utile pentru a se lua măsurile terapeutice necesare.

3. *Hepatopatia alergică provocată de anticorpi* este o noţiune relativ recentă. Existenţa ei este demonstrată de alterările hepatice observate în cursul eritroblastozei fetale (necroze epiteliale, centrolobulare, fibroze şi ciroze). Leziunile se datoresc anticorpilor Rh care ajung în ficat în concentraţie mare înainte şi după naştere şi ele pot continua să evolueze şi să progreseze chiar după dispariţia reacţiei antigen-anticorp. Este posibil ca acest mecanism să fie la baza unor ciroze infantile cu etiologie obscură. Alterări hepatice prin anticorpi Rh au fost descrise recent şi la adulţi. Astfel de alterări, ca şi cele provocate prin autoanticorpi (observaţi în unele afecţiuni hepatice), vor trebui să fie luate în considerare în discuţia patogeniei hepatopatiilor cronice (hepatite cronice, ciroze). Se ştie de altfel că în hepatita cronică şi în reumatismul articular cronic s-au pus recent în evidenţă autoanticorpi antihepatici. Este de asemenea dovedită în hepatitele virale, în analogie cu glomerulonefritele, participarea unor mecanisme alergice în sensul intervenţiei de autoanticorpi. Rolul autoanticorpilor în producerea unor hepatopatii nu este încă bine precizat, dar participarea lor în cronicizarea unor hepatopatii apare foarte probabil.

Apariţia unor simptome sau semne de tip alergic, cum ar fi: artralgii, urticarii, eozinofilie, exanteme, conjunctivite etc., înainte, la începutul sau în decursul unei hepatite cu icter *nu pot fi considerate sigur criterii* în favoarea patogeniei alergice a unei hepatite. Ele nu sînt adesea decît urmări ale infecţiei virale, care apar şi evoluează paralel cu afecţiunea hepatică. Astfel, într-o epidemie de hepatită virală din Anglia, 40% din cazuri au prezentat manifestări de tip alergic: prurit, urticarii, rashuri, edeme angio-neurotice (Hawley, Mc. Farlan, Steigman). Asemenea manifestări au fost observate în 55% din cazuri şi într-o epidemie de hepatită virală din Cleveland. După unii (Stokes), manifestările alergice sînt mai frecvente în hepatita epidemică decît în hepatita de inoculare; ele ar fi în legătură, în primul rînd, cu hiperbilirubinemia, deoarece nu au fost întîlnite pînă acum în hepatitele anicterice (Vallejo).

În general, în cazurile de hepatită cu manifestări alergice, examenul etiologic va fi deosebit de atent, alergia fiind de cele mai multe ori o alergie de însoţire a bolii şi nu o alergie cauzală.

O hepatită cu geneză alergică poate totuşi exista, deşi mai rar, şi de aceea hepatitele acute cu manifestări alergice impun un examen foarte minuţios pentru a preciza dacă este în cauză o infecţie virală sau o sensibilizare alergică.

II. **Rolul ficatului în alte stări alergice** a fost mult discutat. Ficatul ar participa la producerea unor stări alergice printr-o alterare a funcţiilor sale proteopexice. Unele observaţii experimentale pledează în acest sens: la cîine, şocul anafilactic nu mai poate fi produs dacă înainte de injecţia declanşatoare ficatul este exclus din circulaţie; de asemenea la cobai, lezarea gravă cu fosfor a ficatului previne şi ea apariţia şocului anafilactic. Aceasta s-ar datori faptului că în momentul producerii şocului, substanţe de tip histaminic sînt eliberate exploziv din ficat. Analoge cu observaţiile experimentale sînt şi unele observaţii

clinice de ameliorări importante pînă la dispariţie a unor stări alergice cronice (astm, rinite alergice) după o hepatită sau după extirparea unei vezicule biliare calculoase. Este cunoscută de asemenea frecvenţa cu care sînt întîlnite tulburări dispeptice hepato-biliare la mulţi bolnavi alergici. Problema nu este însă lămurită, deoarece din marele număr de hepatici cronici, la care funcţiile proteopexice sînt alterate, numai puţini prezintă manifestări alergice. În concepţia acetilcolinică a şocului anafilactic şi a reacţiilor alergice, susţinută de Danielopolu, ficatul ar juca un rol prin acţiunea sa reglatoare a nivelului colinemic şi prin aceasta a echilibrului vago-simpatic; scăderea rezervelor glicogenice, hepatice are ca urmare o hipercolinemie care, agravînd disfuncţia vegetativă, favorizează apariţia unor tulburări alergice. O contribuţie la lămurirea participării ficatului în procesele alergice a adus-o explorarea funcţională hepatică în cursul a diferite stări alergice. Rezultatele explorării funcţiei protidice şi de barieră a ficatului (prin încărcarea cu glicocol, aminoacidurie provocată, teste de disproteinemie, timpul de protrombină, raport albumino-globulinic plasmatic, electroforeză) în astfel de stări au permis constatarea relativ frecventă a unor semne mai mult sau mai puţin nete de insuficienţă hepatică, îndeosebi în astm. Faptul că un mecanism de insuficienţă hepatică participă în determinismul unor stări alergice nu trebuie însă să fie generalizat şi aplicat la fiecare caz, ci trebuie să impună numai cercetarea atentă a ficatului şi a stării sale funcţionale în cursul fiecărei stări alergice pentru a se descoperi eventuale interdependenţe hepato-alergice care vor indica şi măsuri terapeutice adecvate.

Colecistopatiile alergice au o existenţă dovedită, atît de observaţii experimentale (reproducerea de către Walzer a unor reacţii alergice colecistice la maimuţă), cît şi de fapte clinice. Participarea veziculei în stările acute alergice abdominale este foarte probabilă, deşi greu de demonstrat, aşa după cum uneori este greu de precizat dacă este vorba de o criză alergică hepatică sau de una colecistică. Crizele veziculare alergice se traduc prin apariţia relativ rapidă după o ingestie de alergen (crustacee, maioneză etc.) a durerii colecistice asociată uneori cu alte manifestări: greţuri, migrene, urticarii, artralgii, oligurie, astenie marcată. Colecistografia făcută în accese a arătat existenţa uneori a unui hidrops vezicular. Uneori s-a notat o corelaţie între crizele biliare şi hepatice şi ciclul menstrual.

Tratament. Hepatopatiile alergice, indiferent de cauză, nu beneficiază de un tratament particular. În primul rînd şi dacă este posibil se va suprima alergenul în cauză. Se va aplica apoi tratamentul obişnuit al hepatitei, dublat de o terapie antialergică (antihistaminice, calciu, adrenalină).

ALERGIA CARDIO-VASCULARĂ

Aparatul cardio-vascular este des interesat în cursul proceselor alergice, fie ca organ de şoc, sediu al reacţiei alergen-anticorp, fie ca un mijlocitor al reacţiei alergice, la care participă prin modificări organice, prin tulburări funcţionale sau prin amîndouă. Substratul anatomo-funcţional al reacţiilor alergice, de la cele mai simple (eriteme, papule urticariene), pînă la cele mai grave (hemoragice, granulomatoase, sau necrotice) este în cea mai mare parte realizat de modificări ale endoteliului vascular şi de vasoconstricţii regionale. Modificările anatomice provocate de reacţia alergen-anticorp se localizează îndeosebi la nivelul suprafeţelor de contact capilare şi al musculaturii netede din peretele arterelor şi venelor, îndeosebi în locurile unde ramificaţii din *vasa vasorum* permit un contact intim cu musculatura vasculară sub presiune relativ ridicată. Pe de altă parte, prin intermediul tulburărilor de reglare neuro-vasculomotoare, aparatul circulator poate participa la procesele alergice prin tulburări funcţionale disreglatoare grave, uneori mortale, aşa cum se observă uneori în stările de şoc legate de absorbţia unui alergen alimentar sau medicamentos.

Scanned with OKEN Scanner

Faptul că există modificări vasculare nealergice identice din punct de vedere clinic şi histologic cu reacţiile alergice vasculare, face destul de dificilă sau imposibilă în multe cazuri precizarea naturii alergice a unei afecţiuni vasculare, cu atît mai mult, cu cît uneori există o trecere care poate fi urmărită între vasculitele toxice şi cele alergice. Substratul histologic nefiind specific pentru un proces alergic, care din punct de vedere clinic este foarte bine caracterizat, înseamnă că în acest domeniu izomorfia nu corespunde unei izogeneze şi mai puţin unei izoetiologii, şi că examenul histologic este lipsit de valoare diagnostică, avînd doar importanţa unui indiciu.

Etiologie. Cei mai importanţi alergeni întîlniţi în alergozele cardio-vasculare sînt:

a) alergenele bacteriene; ele sînt responsabile de reacţii granulomatoase infecţios-alergice observate în scarlatină, reumatism, tifos exantematic, febră tifoidă etc.;

b) alergenele alimentare;

c) alergenele medicamentoase: seruri imune, sulfamide, antibiotice.

ALERGOZELE CARDIACE

Alergozele cardiace interesează una sau mai multe din cele 3 componente ale inimii. Aspectul lor clinic nu e deosebit de cel al afecţiunilor peri- endo- sau miocardice de altă cauză iar natura lor nu poate fi suspectată decît dacă apar în legătură cu o introducere de alergen şi dacă se însoţesc şi de alte reacţii alergice şi de eozinofilie.

Natura alergică a proceselor endocarditice este în general greu de stabilit. Ea a fost afirmată mai mult pentru endocarditele reumatice (vezi vol. V, pag. 400) şi pentru cele din cursul unor colagenoze (Libman-Sachs).

Reacţiile alergice pericardice sînt mai rare şi au fost descrise în cursul reumatismului poliarticular, sindromului Felty, echinococozei, bolii serului.

Miocarditele alergice sînt bine cunoscute, cea mai frecventă fiind miocardita reumatismală. Tuberculoza poate cauza o miocardită infecţios alergică, cu noduli granulomatoşi similari cu cei din reumatism. Au fost descrise de asemenea miocardite infecţios-alergice cu punct de plecare în infecţii focale (abcese dentare periapicale, amigdalite cronice, granuloame dentare, furuncule, bronşiectazii etc.). Sînt citate de asemenea reacţii alergice miocardice (miocardite), edeme miocardice în raport cu diverşi alergeni: medicamente (sulfamide, penicilină şi alte antibiotice), seruri, polenuri. Ele îşi traduc existenţa clinic mai mult prin tulburări de ritm (fibrilaţie şi flutter atrial, extrasistole, tahicardii paroxistice, bradicardii), iar electrocardiografic prin diverse modificări. Substratul anatomopatologic al acestor miocardite nu este deosebit de cel al miocarditei interstiţiale provocate de diverşi agenţi bacterieni decît doar uneori prin predominanţa unei infiltraţii de eozinofile. Diagnosticul nu este posibil decît cînd tulburările clinice şi electrocardiografice apar corelate net de introducerea unui alergen şi mai ales cînd se însoţesc şi de alte reacţii alergice.

Tratamentul alergozelor cardiace constă, pe lîngă măsurile terapeutice utilizate în afecţiunile similare de altă patogenie, în îndepărtarea cauzei (alergen alimentar, medicamentos etc.), şi în administrarea unei medicaţii antialergice: antihistaminice, iar în cazuri mai grave ACTH sau corticoizi suprarenali.

ALERGOZELE VASCULARE

Manifestări alergice vasculare au fost semnalate la nivelul arterelor, venelor şi capilarelor. Alteori, toate aceste elemente ale sistemului vascular sînt interesate în reacţia alergică, în care caz starea e numită vasculită alergică.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestările alergice arteriale şi venoase nu au o particularitate clinică deosebită. Au fost descrise cazuri de trombangeită obliterantă, arterite temporale, flebite simple sau migratoare, în care natura alergică era bine demonstrată. În periarterita nodoasă s-a discutat uneori posibilitatea unei patogenii alergice, subliniindu-se asocierea sa relativ frecventă cu un astm bronşic alergic. Totuşi, cercetările din ultimul timp acordă un credit tot mai redus patogeniei alergice a acestei afecţiuni. Peste 2/3 din cazurile relatate în literatură nu prezintă nici o manifestare clinică de sensibilizare, iar pe de altă parte, afecţiunea a putut fi reprodusă experimental la animale prin metode care nu au nimic comun cu alergia.

Vasculitele alergice cuprind cîteva entităţi deosebite, şi anume: 1) vasculita cutanată alergică; 2) vasculita sistemică alergică şi 3) vasculita granulomatoasă alergică.

1. *Vasculita alergică cutanată* apare de obicei ca o urmare a unei sensibilităţi faţă de un medicament şi se manifestă printr-o erupţie cutanată bilaterală şi simetrică, localizată mai mult la extremităţi şi constituită din elemente de obicei papuloase, uneori cu mici vezicule sau cruste hemoragice pe vîrful papulei. Cîteodată, aspectul elementelor este asemănător cu acel al unor tuberculide papulo-necrotice. Starea se menţine bună, fără tulburări generale; eozinofilia sanguină este de obicei prezentă.

Leziunea este localizată la nivelul vaselor mici: arteriole, venule şi capilare din corion, care sînt sediul unui grad uşor de necroză fibrinoidă inflamatoare cu infiltraţie de limfocite şi eozinofile care atinge toate păturile peretelui vaselor (panvasculită alergică). Evoluţia este benignă şi suprimarea medicamentului patogen duce la dispariţia tulburărilor

2. *Vasculita sistemică alergică*, denumită şi angeită de hipersensibilizare (Zeck), considerată de unii ca o formă aparte de periarterită nodoasă, este o afecţiune generalizată, fulminantă, cu durată de la cîteva zile, pînă la cîteva săptămîni.

Simptomele ei numeroase cuprind, pe lîngă variate manifestări cutanate, eriteme, edeme Quincke, urticarii, purpură şi necroze hemoragice, tulburări din partea a diverse organe: miocard, rinichi, ficat etc., în care predomină leziuni de arterită necrotică. Adesea se găsesc leziuni necrotice în vasele pulmonare şi în arterele foliculare ale splinei, localizări neobişnuite în periarterita nodoasă. Leziunea predominantă constă într-o necroză fibrinoidă, care distruge o parte din vas, înconjurată de o infiltraţie celulară pleiomorfă, cu numeroase eozinofile.

Începutul acut al afecţiunii este în raport cu o hipersensibilitate la seruri sau la unele medicamente: sulfamide, antibiotice, tiouracil, ioduri, arsenic organic, iar evoluţia este gravă, uneori cu sfîrşit letal. Diagnosticul trebuie făcut rapid, pentru a se pune în practică de urgenţă tratamentul cu ACTH sau corticoizi (Δ-cortizon, fluorocortizon, decadron), care poate fi salvator.

3. *Vasculita granulomatoasă alergică* este o afecţiune relativ gravă, cu leziuni pluriviscerale, a căror caracteristică este reacţia granulomatoasă peri- şi extravasculară, şi cu o durată de evoluţie lungă. Simptomele sînt variate: semne de insuficienţă cardiacă, renale, nervoase, uneori infiltrate fugace pulmonare, dureri abdominale, diaree, hipertensiune, adesea febră şi hipereozinofilie. S-a notat o relativă frecvenţă de asociere cu astmul bronşic. Leziunile cutanate sînt reprezentate de eriteme, maculopapule sau pustule, purpură, noduli subcutanaţi. Etiologia poate fi variată: excepţional alimentară şi mai frecvent medicamentoasă şi microbiană. Recent au fost descrise vasculite nodulare prin alergie streptococică cu intradermoreacţia la streptococ pozitivă şi cu titrul antistreptolizinelor serice foarte crescut.

Leziunile sînt de 2 categorii: 1) în jurul şi vecinătatea arterelor şi venelor mici apar noduli granulomatoşi, cu un centru eozinofilic înconjurat de macrofage răspîndite radiar şi de celule gigante, uneori de tip Langhans, noduli care pot suferi ulterior o transformare fibroasă; 2) leziuni arteriale similare cu cele din periarterita nodoasă: necroze fibrinoide

Scanned with OKEN Scanner

segmentare ale peretelui arterial cu reacţie inflamatoare predominant eozinofilică în perete şi în jurul vasului.

Durata bolii este de la cîteva luni la cîţiva ani şi sfîrşitul este uneori letal. Tratamentul constă şi aici în administrare de ACTH şi mai ales de corticoizi (Δ-cortizon) în cure prelungite.

În unele *hipertensiuni arteriale* s-a demonstrat participarea unei patogenii alergice. Aceste hipertensiuni de natură alergică se împart în 2 categorii: hipertensiuni acute reversibile şi hipertensiuni cronice permanente. Ele se pot datori unui singur factor sau pot fi provocate de acţiunea asociată a mai multor factori.

Hipertensiuni acute au fost observate în diverse stări: migrene, rinite alergice, astm, purpură alergică, în toxicozele şi anafilaxiile alimentare ale sugarilor. Printre hipertensiunile permanente se pot cita cele din cursul vasculitelor alergice.

În producerea acestor hipertensiuni se admite intervenţia unei rupturi a echilibrului dintre tonusul presor şi cel depresor datorită substanţelor histaminice care iau naştere în cursul reacţiilor alergice. Acestea au o acţiune inhibitoare electivă pe parasimpaticul central, care are ca rezultat o stimulare puternică şi prelungită, atît în centrul, cît şi la periferia sistemului orto-simpatic.

Se admite totuşi că dacă începutul acestor hipertensiuni are o patogenie alergică, permanentizarea hipertensiunii se face prin aceleaşi mecanisme ca şi în cursul bolii hipertensive.

Tratamentul acestor hipertensiuni nu comportă măsuri deosebite decît în perioada de început, în care se va trata cauza care provoacă hipertensiunea.

ALERGIA RENALĂ

Deşi rinichiul este sustras expunerii unui contact direct cu alergene exogene, totuşi el este frecvent interesat în procese alergice datorită funcţiei sale de filtru, de eliminare; prin aceasta, substanţe de tip alergenic vin în contact cu componentele nefronului, la al căror nivel poate avea loc reacţia alergen-anticorp. Aceasta explică de ce manifestările alergice sînt mai frecvente la nivelul rinichiului decît la acel al căilor urinare.

MANIFESTĂRI ALERGICE RENALE

În practică, atingerea alergică renală poate apărea în 2 situaţii:

1. ca epifenomen în cursul unei boli alergice;
2. ca manifestare anatomo-clinică predominantă.

1. Manifestările renale în decursul unor boli alergice au o importanţă clinică mai redusă:

— în boala serului, participarea renală se poate manifesta sub forma, fie a unei simple albuminurii, fie a unei nefrite azotemice sau edematoase. Interesarea renală este tranzitorie şi nu comportă în general o gravitate deosebită;

— în lupoeritematoza viscerală diseminată (Libman-Sachs), sindrom considerat de mulţi cu patogenie alergică, manifestările renale se întîlnesc în 50% din cazuri şi constau într-o nefrită deseori gravă, de obicei fără edeme şi hipertensiune, adesea însă cu insuficienţă renală. Albuminuria, hematuria, cilindruria şi retenţia azotată indică participarea renală;

— în boli vasculare alergice se poate întîlni o interesare renală cu atît mai mult, cu cît rinichiul conţine, în comparaţie cu celelalte organe, pe unitate de volum, cele mai numeroase vase. În acest cadru intră participarea vaselor renale din periarterita nodoasă,

Scanned with OKEN Scanner

care provoacă hipertensiunea, precum şi modificările renale întîlnite în purpura Schönlein-Henoch, care duc pînă la nefrite hemoragice grave.

2. Observaţiile clinice (Volhard, Wohlheim) şi îndeosebi lucrări experimentale din ultimii 20 de ani (Masugi, Cavelti) au pus într-o lumină nouă patogenia unor nefropatii hematogene bilaterale şi au subliniat rolul important al fenomenelor alergice în producerea acestora.

În cadrul nefropatiilor alergice trebuie distinse:

— nefropatiile alergice, medicamentoase şi alimentare, mai rare în practică, care reprezintă de obicei reacţii alergice rapide, precoce. Ele trebuie privite ca reacţii direct anafilactice ale parenchimului renal sensibilizat;

— glomerulonefritele în focar şi difuze postinfecţioase, în care procesul alergic apare tardiv, cu o perioadă de latenţă premonitorie.

NEFROPATIILE ALERGICE MEDICAMENTOASE

Acestea au fost descrise în cursul administrării unor medicamente, ca: aspirină, piramidon, antibiotice, sulfamide, atofan şi mai rar aur, arsenic, bismut. Unele din medicamente au un caracter haptenic şi nu devin alergenice decît după o copulaţie cu o moleculă protidică din organismul bolnavului sensibilizat. Reacţiile alergice renale medicamentoase în care predomină elementul inflamator glomerular (hematurie, albuminurie) trebuie deosebite de procesele toxice sau de intoleranţa renală provocate de aceleaşi cauze. În aceste cazuri, procesul este predominant tubular, de unde şi denumirile sale: nefroză toxică acută (Volhard-Fahr) sau insuficienţa tubulară (Wohlheim). Leziunea renală poate fi singura manifestare alergică sau coexistă cu alte tulburări alergice.

Nefropatiile alergice de origine alimentară au fost observate după ingestie de lapte, crustacee, carne de porc etc. Nefropatiile alergice medicamentoase şi alimentare pot îmbrăca toate formele de nefrită acută, dar îndeosebi se manifestă prin hematurii, albuminurii (traducînd interesarea predominant inflamatoare a glomerulului) şi uneori prin oligurie sau chiar anurie. Uneori principala manifestare este o hematurie mai mult sau mai puţin abundentă (micro- sau macrohematurie), cu sau fără dureri sau colică renală, care apare după introducerea în organism a unui anumit alergen şi poate dura perioade mai lungi sau indefinit. Cînd cauza sa nu este recunoscută, hematuria este atribuită, sau unei glomerulonefrite toxiinfecţioase, în focar, sau este denumită „hematurie esenţială". Originea ei alergică va fi susţinută cu prudenţă şi numai după eliminarea unor alte etiologii; coexistenţa ei cu alte manifestări alergice este un argument în plus pentru diagnosticul etio-patogenic, care va fi precizat cu certitudine în cazul cînd excluderea unui presupus alergen (medicament sau aliment) aduce dispariţia tulburărilor renale iar reabsorbţia lui provoacă din nou aceste tulburări.

Natura alergică poate fi dovedită prin provocare prin reacţii cutanate şi intracutanate.

Glomerulonefritele difuze anafilactice au aceeaşi simptomatologie ca şi cele postinfecţioase, de care însă se deosebesc prin lipsa intervalului de latenţă dintre introducerea alergenului în organism şi apariţia simptomelor.

Tratamentul nefropatiilor alergice medicamentoase sau alimentare constă în suprimarea antigenului, iar cînd aceasta nu e posibil se va recurge la antihistaminice, Δ-cortizon. Se vor evita încercările de desensibilizare, care uneori au dat accidente grave.

GLOMERULONEFRITELE ÎN FOCAR ŞI DIFUZE POSTINFECŢIOASE

Au o importanţă practică de prim ordin. Studiul lor este făcut în vol. V, pag. 288.

Vom menţiona aici că ambele forme sînt rezultanta unor procese alergice hiperergice renale, iar diferenţierea lor pare a fi — aşa cum reiese din experienţele lui Masugi — mai

Scanned with OKEN Scanner

mult de ordin cantitativ: dozele mici de ser nefrotoxic provoacă mai mult glomerulonefrite în focar, iar dozele mari produc glomerulonefrite difuze. Glomerulonefrita în focar este concepută ca o formă abortivă a glomerulonefritei difuze şi are de obicei o evoluţie favorabilă; dacă însă sindromul urinar persistă mai mult, ea va fi tratată cu aceeaşi severitate ca şi o glomerulonefrită acută difuză, evoluţia ei putînd duce spre un stadiu cronic difuz.

În glomerulonefrita acută difuză postinfecţioasă, patogenia alergică a fost demonstrată de numeroase cercetări imunobiologice experimentale şi clinice.

S-a putut reproduce o nefrită prin: *a)* sensibilizare cu albumină străină sau bacteriană (Lukens şi Longcope); *b)* injecţie de anticorpi renali heterologi (nefrită Masugi); *c)* injecţie cu cantităţi mari de albumină străină (Hawn şi Janeway); *d)* producere de autoanticorpi faţă de un antigen complex rinichi + streptococ (Cavelti).

Pe de altă parte, cercetări imunobiologice la bolnavi cu glomerulonefrită difuză au arătat, atît existenţa unei stări de sensibilizare mare faţă de streptococi sau de componentele lor, tradusă prin titrul seric foarte crescut de anticorpi antistreptococici: precipitine, antistreptolizine, antistreptokinază, antihialuronidază streptococică, cît şi prin prezenţa de autoanticorpi antirinichi.

SÎNGE ŞI ORGANE HEMATOPOETICE

Sîngele, prin cele 2 componente ale sale, plasma şi elementele figurate, precum şi măduva hematopoetică sînt des interesate în fenomenele alergice la care ele participă ca element activ sau pasiv. În primul caz, sîngele şi măduva constituie organul de şoc, sediul reacţiei antigen-anticorp care realizează manifestări clinice variate în raport cu tipul de alterare (parţial sau total) al celor 3 serii de elemente figurate, eritrocite, leucocite şi trombocite. Tot ca element activ, sîngele şi măduva pot participa la fenomenele alergice ca principal loc de formare a anticorpilor sau pot constitui — printr-unul din elementele lor componente — însuşi antigenul care provoacă reacţia alergică.

Ca element pasiv, sîngele participă la stările alergice în calitate de vehicul al antigenelor şi al anticorpilor şi ca martor al stărilor alergice care îşi găsesc adesea întrînsul expresia printr-o serie de reacţii citologice (eozinofilie, leucopenie, limfocitoză) sau umorale, utilizate adesea ca teste de prezenţă a alergiei. În cazul cînd sîngele sau măduva constituie organul de şoc al reacţiei alergice, ele îşi exprimă suferinţa prin manifestări clinice şi hematologice, pe cînd în stările în care ele sînt numai un element pasiv, manifestările sînt numai sanguine (citologice şi umorale), iar manifestările clinice sînt condiţionate de sediul organului de şoc (piele, tub digestiv, aparat respirator etc.).

ANTICORPII ŞI IMUNOHEMATOLOGIA

Studiul anticorpilor şi al importanţei lor patogenice în diverse boli a permis identificarea mai multor categorii de anticorpi, fiecare responsabilă de anumite stări patologice. Dintre acestea cele mai bine cunoscute sînt:

1. REACŢII PROVOCATE DE ANTICORPII DE GRUP, SAU IZOANTICORPI
(anticorpi specifici de grup fabricaţi împotriva unui antigen eritrocitar, leucocitar sau trombocitar de la un alt om)

În acestea intră:

Accidentele directe posttransfuzionale, provocate de reacţia între un anticorp din sîngele primitorului şi un antigen eritrocitar al donatorului.

Accidentele indirecte posttransfuzionale, în care sîngele donatorului conţine un anticorp care reacţionează cu hematiile primitorului.

2. REACȚII PROVOCATE DE AUTOANTICORPI

Aceştia sînt de obicei izoautoanticorpi şi sînt fabricaţi de un organism contra unor antigeni prezenţi în propriile sale celule sanguine. În aceste cazuri se constituie o imunizare excesivă a organismului, avînd ca rezultat distrucţia propriilor sale celule sanguine, deci o *autoimunizare*. În cadrul acestor reacţii patologice sanguine de autoimunizare, bine cunoscute în prezent, datorită faptului că sîngele poate fi uşor studiat, intră o serie de afecţiuni: anemii hemolitice, leucopenii şi agranulocitoze, purpure trombopenice. În sîngele acestor bolnavi se pun în evidenţă, prin anumite tehnici, prezenţa autoanticorpilor patogeni. Se ştie astăzi că în sîngele normal există autoanticorpi nepatogeni în condiţiile obişnuite de viaţă. În raport cu modul de acţiune se cunosc următoarele varietăţi mai importante de anticorpi:

Pentru hematii: hemolizine, opsonine, aglutinine (în care intră anticorpii anti-A şi anti-B din sistemul ABO).

Aglutininele sînt cel mai frecvent întîlnite. Ele sînt de 2 feluri:

— complete, care determină prin simplu contact aglutinarea hematiilor purtătoare ale antigenului corespondent, indiferent de mediul de diluţie;

— incomplete, care nu pot provoca direct aglutinarea.

Pentru detectarea lor se recurge la diverse teste, cum sînt testul Coombs direct, testele de aglutinare a hematiilor prealabil tratate cu enzime proteolitice (tripsină, papaină etc.).

Pentru leucocite: leucolizine, aglutinine, precipitine, opsonine; între acestea din urmă se disting opsonine active asupra întregului leucocit şi opsonine active numai asupra nucleului leucocitar, care ar fi responsabile de fenomenul LE observat în lupusul eritematos diseminat.

Pentru trombocite: trombolizine, opsonine, aglutinine, precipitine, trombocitoplastine.

Activitatea autoanticorpilor antieritrocitari are ca rezultat anemii hemolitice, a celor antitrombocitari, trombopenii, iar a celor antileucocitari, leucopenii sau agranulocitoze. Alteori, cînd există autoanticorpi diferiţi, rezultă tablouri mai complexe: anemii hemolitice cu trombopenii sau leucopenii, sau chiar pancitopenii.

Cunoaşterea acestor anticorpi şi posibilitatea detectării lor prin diverse tehnici au permis în scurt timp descoperirea importanţei lor patogenice în numeroase afecţiuni şi constituirea unei ramuri aparte a hematologiei — *imunohematologia*. Toate afecţiunile sanguine în patogenia cărora intervine o reacţie provocată de autoanticorpi intră în cadrul aşanumitelor *boli prin autoimunizare*, termen mai cuprinzător decît cel de boli prin autoagresiune propus iniţial de Tzanek şi Dausset.

Modul de apariţie a autoanticorpilor nu este încă bine precizat; dezvoltarea lor a fost observată în diferite afecţiuni: boli renale, colagenoze, hemopatii maligne, după transfuzii repetate etc.

3. REACȚII PROVOCATE DE ANTICORPII ALERGICI

Spre deosebire de autoanticorpii adevăraţi, activi direct, fără intervenţia oricărei substanţe exogene, asupra elementelor celulare sanguine, s-au descris recent autoanticorpi care nu sînt activi asupra celulelor sanguine decît cu condiţia ca un agent exogen — cel mai des un medicament sau alt corp chimic — să fie prezent în reacţie. Ei au fost numiţi autoanticorpi „alergici“ (Dausset) pentru a sublinia intervenţia unui factor exogen. Acesta intră de obicei în compoziţia unui antigen mai complex format dintr-o proteină endogenă

Scanned with OKEN Scanner

și un hapten de origine exogenă, numit și alergen. Autoanticorpii alergici se formează împotriva acestor antigene.

Tabelul I, modificat după Dausset, prezintă principalele afecțiuni cunoscute că se încadrează în imunohematologie.

Tabelul I

	Hematii	Trombocite	Leucocite
Izoanticorpi	Accidente posttransfuzionale: — directe; — indirecte. Boala hemolitică a nounăscutului: — prin anticorpi din sistemul Rh; — prin anticorpi din sistemul ABO; — prin anticorpi din alte sisteme.	Posibilitate de reacții transfuzionale? Purpura trombopenică a nou-născutului?	Posibilitate de reacții transfuzionale?
Autoanticorpi	Anemii hemolitice cîștigate cu autoanticorpi la cald: — idiopatică (65%); — simptomatică, mai des a unei hemopatii maligne (18%). Anemii cîștigate cu autoanticorpi la rece: — idiopatice (5%) — simptomatice, ale unei infecții virale (5%) sau ale unei hemopatii maligne (7%).	Purpure trombopenice: — idiopatice; — posttransfuzionale; — asociate cu alte stări imunologice: anemii hemolitice, lupus eritematos diseminat.	Leucopenii cîștigate cu autoanticorpi. În lupusul eritematos. În sindromul Felty
Anticorpi alergici	Anemii hemolitice alergice: — după fuadin; — după chinidină; — favism *(Vicia fava)*.	Purpure trombopenice alergice: — după sedormid; — după chinină și chinidină; — după derivați ai antipirinei.	Leucopenii și agranulocitoze: — după piramidon; — după sulfamide.

Sediul hematologic al reacției alergice antigen-anticorp poate fi periferic în sîngele circulant sau central în măduva hematopoetică.

Se știe că un mare număr de agranulocitoze, trombopenii și pancitopenii se produc printr-un mecanism alergic reprezentat de o reacție antigen-anticorp care se petrece în sîngele periferic și poate fi demonstrată prin punerea în evidență a anticorpilor. În multe afecțiuni alergice sanguine, pe lîngă modificările imunologice din sîngele periferic, pot apărea și reacții centrale medulare. Unele din ele sînt secundare reacției alergice din sîngele periferic, în care distrugerea leucocitelor sau a trombocitelor, ca și scăderea bruscă a numărului lor, constituie pentru măduvă o solicitare puternică, putînd cauza final o epuizare completă a sistemului mielopoetic și megacariocitar.

Pe lîngă această suferință medulară secundară există însă cazuri în care reacția antigen-anticorp se petrece exclusiv în măduvă sau concomitent în măduvă și în sîngele periferic.

Scanned with OKEN Scanner

Hemopatia alergică este adesea în funcţie de sediul reacţiei antigen-anticorp. Astfel, dacă reacţia alergică se produce la nivelul eritrocitelor circulante rezultă o anemie hemolitică, pe cînd dacă reacţia alergică are ca sediu seria roşie la nivelul măduvei, rezultă o anemie aplastică. Dacă însă reacţia este şi periferică şi centrală, tabloul care rezultă este mai deosebit, deoarece din cauza aplaziei medulare componenta hemolitică, dependentă de distrucţia unui mare număr de eritrocite, este discretă sau mascată (absenţa bilirubinei indirecte libere şi a urobilinuriei), neputînd fi demonstrată decît prin punerea în evidenţă a scurtării duratei de viaţă a eritrocitelor transfuzate.

Mielopatia alergică poate avea 2 forme:

a) o formă în care reacţia alergică se produce în acelaşi fel ca şi reacţia din sîngele periferic, autoanticorpii reacţionînd însă cu substanţele celulelor imature sau mature din măduvă;

b) o formă în care reacţia alergică se produce la nivelul elementelor proprii ale măduvei, care constituie un adevărat organ de şoc. În acest caz, reacţia are loc la nivelul celulelor endoteliale ale capilarelor medulare, respectiv cu anticorpii adsorbiţi pe suprafaţa celulelor reticulare, şi provoacă adevărate leziuni anafilactice ale măduvei, realizînd o adevărată criză anafilactică medulară. În ambele forme de mielopatie alergică s-a arătat că reacţia antigen-anticorp liberează o serie de substanţe tisulare: histamină, acetilcolină, substanţe Menkin (necrozină, leucotoxină), factorul LP, substanţe care produc eozinofilia şi leucopenia; liberarea lor explică şi diversele aspecte întîlnite în cursul hemopatiilor alergice (eozinofilie, leucopenie etc.). Reacţiile alergice care interesează elementele circulante ale sîngelui se datoresc acţiunii unor anticorpi alergici în prezenţa unui corp exogen (de obicei un medicament) şi îmbracă, după celulele predominant lezate, aspectul de anemii hemolitice, purpure trombopenice, agranulocitopenii sau agranulocitoze, cel mai des medicamentoase.

Anemiile hemolitice alergice sînt încă puţin cunoscute, noţiunea fiind de dată recentă. Un astfel de tip de anemie a fost semnalat uneori după administrarea de fuadin, preparat pe bază de antimoniu. Unele substanţe, ca PAS, chinidină, sînt capabile să provoace *in vitro* în prezenţa serului unor bolnavi sensibilizaţi o hemoliză eritrocitară. În ceea ce priveşte leucopeniile şi agranulocitozele alergice, mecanismul alergic n-a putut fi pînă acum demonstrat decît în leucopeniile la piramidon şi sulfamide, şi cu mai puţină claritate decît în seria trombocitară.

Purpurele trombopenice alergice sînt cele mai bine cunoscute, atît în ceea ce priveşte mecanismul, cît şi etiologia lor.

Spre deosebire de imunotrombopenii, în care trombocitele se comportă ca antigen provocînd formarea de anticorpi antitrombocitari (izo- sau autoanticorpi), cu care reacţionează direct, în trombopeniile alergice trombocitele sînt lezate ca „al treilea corp", fără ca ele să participe în reacţie ca antigen; în acest caz, reacţia se petrece între un anticorp propriu organismului şi un antigen străin de organism, iar lezarea trombocitară s-a arătat că poate fi mijlocită prin diverse substanţe active — histamină, serotonină, heparină — eliberate în cursul reacţiei anticorpului cu alergenul. Cum acest proces se produce repede, reacţia este numită „imediată". Reacţia imediată alergică provoacă o trombopenie trecătoare, datorită probabil mai mult unei fixări a trombocitelor în unele teritorii capilare decît unei distrucţii trombocitare (trombopenie prin deplasare). Această trombopenie nu are de obicei un răsunet clinic, ea fiind repede echilibrată.

Alteori, reacţia alergică antigen-anticorp se produce pe suprafaţa trombocitelor şi este denumită „reacţie de tip intermediar". În acest caz, sau anticorpul sau antigenul este absorbit pe trombocite, sau reacţia antigen-anticorp are loc în afara trombocitelor şi complexele antigen-anticorp formate provoacă aglutinarea trombocitelor. Reacţiile alergice de

tip intermediar au o expresie clinică bine definită, reprezentată de purpura provocată de sedormid, chinină şi alte substanţe. Aspectul ei clinic nu se deosebeşte de cel al purpurei trombopenice. Pentru precizarea patogeniei alergice şi identificarea alergenului se utilizează testul de provocare: se administrează cu prudenţă cantităţi mici din medicamentul suspectat a fi alergenul în cauză şi se urmăreşte numărătoarea trombocitelor şi eventuala apariţie a purpurei; uneori este nevoie de mai multe zile de administrare în doze progresive a medicamentului pînă cînd reacţia devine manifestă.

S-a mai descris o stare reacţională caracterizată printr-o hipersensibilitate celulară, fără anticorpi în ser. Contactul cu un alergen produce o reacţie tisulară după o perioadă de latenţă de mai multe ore, fapt care a făcut ca în acest caz să se vorbească de o „reacţie tardivă".

Tratamentul trombopeniilor alergice constă în administrare de ACTH sau cortizon. Acestea stimulează trombocitogeneza medulară, influenţează favorabil componenta vasculară a sindromului hemoragic şi ar inhiba reacţia antigen-anticorp. Dozele se aplică în raport cu greutatea corpului. ACTH e preferabil să fie administrat în perfuzie (25—50 mg, în soluţie glucozată 5%).

MANIFESTĂRILE ALERGICE CUTANATE

Manifestările cutanate pot fi consecinţa, atît a alergiei umorale (alergenele fiind în circulaţie), cît şi a alergiei tisulare (cînd alergenele sînt fixate intracelular).

Structura pielii condiţionează tipul de manifestare alergică cutanată. Astfel, epidermul, care este din punct de vedere histologic un epiteliu pavimentos stratificat, lipsit de vase, nu poate primi alergenele pe cale circulatoare, ci numai prin contact. De aceea şi manifestarea cutanată respectivă este denumită dermită de contact (manifestare de alergie tisulară). În schimb, celelalte straturi (în special dermul, care este scheletul fibros al pielii) sînt bogat vascularizate, permiţînd alergoze cutanate cu alergene circulante (urticaria, edemul Quincke, purpura etc.).

Cele mai întîlnite manifestări alergice cutanate sînt următoarele:

URTICARIA

Definiţie. Urticaria este o manifestare cutanată alergică care apare brusc, cuprinde o suprafaţă variabilă a pielii şi constă dintr-o erupţie pruriginoasă, formată din papule sau plăci reliefate, albe sau roşiatice, fugace, ce se aseamănă cu leziunile cutanate cauzate de urzică.

Simptome. Acest sindrom are 2 simptome caracteristice: *pruritul*, care este constant şi care determină *leziunea urticariană*. Erupţia urticariană provoacă la pipăit o senzaţie catifelată, iar elementele urticariene au dimensiuni diferite, cu un centru palid, o periferie roşiatică înconjurată de un halou congestiv.

Urticaria dispare în cîteva ore, putînd însă reapărea la intervale variabile. Uneori urticaria se localizează pe mucoase. În funcţie de aspectul elementelor urticariene se pot deosebi diverse forme clinice: forme papuloase, buloase, hemoragice etc.

Urticaria poate fi acută sau cronică.

Etio-patogenie. Elementul urticarian este consecinţa exsudării de plasmă printr-o permeabilitate crescută a vaselor din zona subepidermică, permeabilitate provocată de liberarea de histamină, care este răspunsul reacţiei dintre antigen şi anticorpi.

Scanned with OKEN Scanner

Principalele cauze ale urticariei sînt: intoleranţa la unele alimente sau medicamente, infecţiile, paraziţii intestinali, tulburările endocrine, traumele psihice, îmbrăcămintea, agenţii fizici (frigul, soarele) etc. În genere alergenele (antigenele) pătrund mai frecvent pe cale digestivă, mai rar pe calea injecţiilor, excepţional pe cale respiratoare etc.

Diagnostic. Diagnosticul de urticarie nu prezintă dificultate. Pentru determinarea cauzei unei urticarii se pot folosi uneori, cu bune rezultate, următoarele probe biologice: cutireacţia, intradermoreacţia şi reacţia Prausnitz-Küstner. Este prudent ca investigaţia să înceapă cu cutireacţia.

Unii confundă urticaria cu dermografismul. Acesta din urmă nu este pruriginos şi apare imediat după o excitaţie locală de origine externă. Alteori înţepăturile de insecte pot produce leziuni asemănătoare cu cele urticariene.

EDEMUL QUINCKE SAU EDEMUL ANGIONEUROTIC SAU ALERGIC

Definiţie. Edemul alergic (sau edemul Quincke, sau edemul angioneurotic), denumit de către unii urticarie gigantă, este un edem fugace, cu localizare preferenţială pentru regiunile cu ţesut celular lax.

Simptome. Edemul Quincke prezintă următoarele trăsături clinice: apare rapid (chiar în cîteva minute), are o existenţă fugace, deoarece dispare de obicei în interval de cîteva ore; este limitat, circumscris; este de culoare albă, mult mai rar roşiatică; consistenţa sa este elastică, mărimea este variabilă, nu rareori prezentînd proporţii apreciabile; localizarea, de regulă lipsită de simetrie, interesează periferia şi mai puţin frecvent viscerele; nu este pruriginos.

Dintre regiunile periferice, faţa este regiunea cel mai des afectată (pleoapele, buzele). Edemul se poate produce în orice alt teritoriu al organismului. Un sediu frecvent îl reprezintă şi organele genitale. Localizările viscerale foarte diferite (limbă, laringe, faringe, stomac, intestin) pot da o simptomatologie variată. Edemul mucoaselor prezintă simptome în legătură cu organul atins.

Edemul faringian, care are gravitate deosebită, poate duce la asfixie; edemul gastric, la greţuri, vărsături; edemul intestinal, la colici abdominale şi diaree.

S-au semnalat cazuri de hematemeze şi melene.

Edemul alergic se poate instala şi la nivelul plămînilor. Unii consideră chiar infiltratele pulmonare ale lui Löffler ca fiind datorite edemului Quincke.

Edemele alergice pot uneori avea o evoluţie cronică.

Etio-patogenia. Este aceeaşi ca la urticarie.

Pe un studiu făcut pe 156 de bolnavi cu edem alergic, Egon Brunn, din Copenhaga, a depistat ca alergene cauzale, în 49 de cazuri medicamentele (în special aspirina) în 25 de cazuri alimentele (în ordinea frecvenţei găsite: legume şi fructe, ouă, crustaceele, carnea, cerealele, peştele, drojdia de bere, ciocolata), mai rar pneumoalergene şi alergene de contact.

Totodată s-a mai remarcat că uneori apariţia edemului alergic este în funcţie de doza alergenului cauzal (edemul nu apare la doza de 0,5 g aspirină, dar poate să apară la doza de 2 g; sau ingerarea unui singur ou duce la apariţia urticariei, iar după 2 ouă se poate produce edemul) sau este variabilă în timp (ingestia aceluiaşi aliment poate în unele perioade să provoace edem, iar în alte perioade să nu-l provoace).

Se pare că în aceste cazuri trebuie să se ţină seamă şi de participarea endoalergiei hormonale, care actualmente este dovedită.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul. Diagnosticul edemelor alergice se face, pe de o parte, pe baza caracterelor speciale descrise, pe de altă parte, prin eliminarea celorlalte edeme, de altă natură.

În edemele alergice se pot obține rezultate, în 50% din cazuri, prin folosirea cutireacției, intradermoreacției, a reacției Prausnitz-Küstner sau a regimurilor alimentare de eliminare.

PURPURA

Purpura este descrisă detaliat la capitolul bolilor de sînge. Purpura alergică este produsă cel mai adesea de alimente și medicamente. În cadrul alergiei medicamentoase s-a arătat că uneori se produce trombopenie, care se manifestă clinic prin purpură. Rappaport a descris numeroase cazuri cu diverse hemoragii, care surveneau după ingerarea de alimente alergizante, fără să se însoțească de trombopenie.

ERITEMUL NODOS

Definiție. Eritemul nodos este o erupție cutanată eritemato-nodulară, însoțită de febră și caracterizată prin noduli dermo-hipodermici de culoare roșie-vînătă, care apar mai ales pe gambe.

Simptome. Debutul sindromului este precedat de unele prodrome care pot dura mai multe zile: astenie, inapetență, stare subfebrilă. Perioada de stare se manifestă cu febră, dureri articulare și erupția cutanată caracteristică. Erupția constă din nodozități proeminente la suprafața pielii, localizate cel mai frecvent simetric pe fața anterioară a gambelor, de mărimea în genere a unei alune (mai rar cît o nucă), situate în straturile dermo-hipodermice, de culoare inițial roșie-vînătă cu nuanțe ulterioare variate, dureroase la palpare. Nodozitățile durează circa 2 săptămîni, și dispar fără să lase cicatrice. Aspectul clinic al nodozităților a îndreptățit pe unii să le denumească *eritem contuziform*. Evoluția sindromului este de 2—3 săptămîni, mai rar cu episoade eruptive succesive.

Etio-patogenia. Etio-patogenia eritemului nodos este mult discutată.

Se susține că eritemul nodos este un *sindrom alergic* nespecific, polietiologic sau cu etiologie unitară, atribuită fie unui virus necunoscut încă, fie tuberculozei. Cel mai mult s-a dovedit legătura cu tuberculoza. În 90% din cazuri, eritemul nodos semnalizează o primoinfecție tuberculoasă, apariția nodulilor coincizînd cu instalarea alergiei la tuberculină; a mai primit denumirea de exantemul tuberculozei.

Frecvența cea mai mare a eritemului nodos este întîlnită la copii și tineri, în special de sex feminin, și mai ales primăvara și toamna.

Diagnostic. Sindromul eritemului nodos este ușor de diagnosticat clinic pe baza caracterelor descrise.

Mai dificilă este descoperirea etiologiei.

Practic, cel mai adesea trebuie să ne gîndim la tuberculoză, în care sens trebuie completate investigațiile (intradermoreacția la tuberculină, radioscopia pulmonară, V.S.H. etc.).

Diagnosticul diferențial al eritemului nodos se poate face cu o serie de alte afecțiuni dermatologice (eritem polimorf, eritemul indurat Bazin, gome sifilitice și tuberculoase, erupții medicamentoase, mai ales după bromuri și ioduri, înțepături de insecte, contuzii etc.).

Scanned with OKEN Scanner

PRURITUL

Pruritul este senzaţia particulară care provoacă scărpinatul. Pruritul poate fi generalizat sau localizat.

Pruritul constituie un simptom în cadrul unei alte boli, alteori însă reprezintă unica manifestare.

Pruritul este, de foarte multe ori, expresia unei alergii alimentare sau de origine externă (îmbrăcăminte, aşternut etc.).

PRURIGOUL

Prurigoul este o erupţie papuloasă cu prurit constant.

Erupţia din prurigo are aspecte variate, de la cel urticarian, pînă la eczema cronică. Poate avea uneori aceleaşi cauze ca şi pruritul (alergie alimentară, alergie prin cauze externe).

EPIDERMOMICOZELE

Epidermomicozele sînt infecţiile suprafeţei pielii cu ciuperci parazitare.

Localizările cele mai frecvente sînt în regiunile inghinale şi interdigitale de la mîini şi picioare. Ciuperca patogenă este *Trichophyton* sau *Monilia albicans* şi ea poate duce în mod secundar la instalarea unei alergii faţă de toxinele şi proteinele sale. Intradermoreacţia cu acest antigen se pozitivează la 24—48 de ore.

ECZEMA

Definiţie. Eczema este un sindrom cutanat eruptiv pruriginos, caracterizat prin eritem, veziculaţie, zemuire şi formare consecutivă de cruste şi scuame.

Eczemele sînt considerate ca manifestări alergice.

În funcţie de caracterul cauzelor determinante, eczemele pot fi divizate în eczema adevărată (eczema diatezică) şi dermita de contact. Eczema diatezică este datorită unor cauze interne mai greu de determinat, pe cînd dermita de contact este provocată de cauze externe mai uşor de determinat. Această schematizare are mai ales un scop didactic, deoarece realitatea clinică nu permite această diferenţiere decît uneori. După Pasteur Vallery-Radot, în eczema diatezică este vorba de o alergie umorală, pe cînd în dermita de contact, de o alergie tisulară. Prima se poate explora prin cuti-intradermoreacţie şi reacţia Prausnitz-Küstner, ultima, prin epidermoreacţie.

Eczema diatezică. Eczema diatezică poate să apară la orice vîrstă. Adesea apare după cîteva luni de la naştere. Se vorbeşte de o ereditate a terenului alergic. Se cunosc bolnavi eczematoşi care fac ulterior astm alergic. Principalele cauze care acţionează pe cale internă şi care determină eczema diatezică sînt unele alimente, mai ales cele proteice, mai rar medicamentele şi, uneori, unele produse metabolice anormale care pot rezulta din diverse tulburări funcţionale viscerale (gastro-intestinale, hepatice, renale etc.).

Descoperirea alergenului cauzal se poate face cu ajutorul antecedentelor şi probelor cutanate (cutireacţia şi intradermoreacţia; prima trebuie obligatoriu să fie efectuată în primul rînd). De mare ajutor poate fi utilizarea metodei regimurilor alimentare de eliminare.

Scanned with OKEN Scanner

Dermita de contact. Dermita de contact este o leziune eczematoasă localizată, care apare după contacte repetate cu agenţii fizici. Ea este în funcţie, pe de o parte, de agentul cauzal, pe de altă parte, de reacţia pielii. Conflictul dintre agentul cauzal (alergenul specific) şi anticorpi are loc în epidermul nevascularizat, deci este rezultatul contactului.

Erupţia eczematoasă poate apărea la o perioadă de timp variabilă după contact. Este mai frecvent întîlnită la adult. Agenţii cauzali ai dermitelor de contact pot cuprinde, de la simple substanţe chimice, pînă la produse biologice complexe.

Dermitele de contact sînt mai frecvente la chimişti, blănari, brutari, pictori, fotografi, bijutieri, grădinari, tipografi, tăbăcari etc. Cele mai des întîlnite cauze externe sînt: plantele uleioase, coloranţii, articolele de îmbrăcăminte (bumbac, mătase, lînă, blănuri etc.), substanţele chimice variate (cei care lucrează cu mercur, nichel, cauciuc etc.), medicamentele (sulfamide, penicilina, streptomicina, iod etc.), produsele de toaletă etc.

Diagnosticul dermitei de contact presupune, în primul rînd, diferenţierea sa din cadrul grupului eczemelor şi, în al doilea rînd, descoperirea contactantului. Pentru aceasta din urmă ajută antecedentele pacientului, topografia diverselor localizări ale dermitei, precum şi epidermoreacţia cu agenţii presupuşi cauzali.

În afară de eczeme, alergia de contact (substanţe cosmetice, profesionale, terapeutice) poate produce şi manifestări cutanate atipice. După cum remarcă Ed. Sidi şi M. Hincky, aceste manifestări atipice sînt relativ rare, dar destul de variate: hiperkeratoze; urticarie (există şi urticarie de cauze externe: căldură, frig, soare, sau provocată de agenţi care dau urticarie, atît cînd sînt administraţi pe cale internă, cît şi cînd sînt aplicaţi pe piele, ca aspirina dată bucal sau în pomadă etc.); purpura; eriteme banale; dermite edematoase; pigmentări şi melanoze etc. Aceste cazuri impun o colaborare sistematică cu dermatologul.

TRATAMENTUL MANIFESTĂRILOR ALERGICE CUTANATE

Presupune mai întîi precizarea naturii leziunii cutanate şi, ulterior, stabilirea alergenului cauzal (cu ajutorul anamnezei, al probelor biologice adecvate, prin regimurile alimentare de eliminare etc.).

Tratamentul etiologic trebuie aplicat ori de cîte ori este posibil. Acesta constă din suprimarea contactului dintre pacient şi alergenul cauzal, indiferent dacă se face pe cale alimentară, respiratoare, cutanată, injecţii etc.

De asemenea trebuie aplicată desensibilizarea specifică. Cînd aceste indicaţii nu se pot realiza, atunci se recurge la metoda desensibilizării nespecifice (autohemoterapie etc.). Bune rezultate dau antihistaminicele de sinteză mai ales în prurit, urticarie, edemul alergic, purpura alergică etc. Ameliorări imporante se obţin cu hiposulfit de magneziu 20% injectat intravenos, vitamina C doze forte, calciu, efedrină, novocaină 1% intravenos, reticulină etc. Uneori este necesară folosirea unor antipruriginoase locale.

Eritemul nodos dispare ca sindrom cutanat, fără tratament. Totuşi, în eritemul nodos trebuie tratată afecţiunea de fond, care este cel mai adesea tuberculoza (se administrează circa 6 luni asocierea streptomicină-PAS-HIN).

În eczemă se aplică, pe lîngă tratamentul etiologic, şi un tratament local recomandat şi dirijat de dermatolog.

În alergiile cutanate rebele la tratamentele menţionate se poate utiliza hormonoterapia (ACTH, cortizon, hidrocortizon, Δ-cortizonul sau metacortandrasinul, Δ-hidrocortizonul sau metacortandralonul), ţinînd seama de contraindicaţiile cunoscute.

Mai recent s-au obţinut rezultate mai bune cu hidrocortizon şi mai ales cu Δ-cortizon. Local, ambele se pot administra în pomadă în concentraţie de 2,5%, cu rezultate aproape similare.

Scanned with OKEN Scanner

Δ-cortizonul se dă pe cale bucală în doze de 20—30 mg/zi în primele 7—14 zile, după care se trece la un tratament de întreţinere (5—15 mg/zi), variabil ca durată, după caz.

Eczemele diatezice necesită doze mai mari decît celelalte eczeme (dermite generalizate, dermite de contact rebele) şi decît urticaria. Sub acest tratament simptomatologia se ameliorează din ziua a doua sau a treia. Dacă nu se suprimă alergenul cauzal, recidivele sînt posibile.

MANIFESTĂRI ALERGICE PRODUSE DE MEDICAMENTE

În acest grup se pot delimita: alergia serică sau accidentele serice (consecutive seroterapiei) şi alergia medicamentoasă.

ALERGIA SERICĂ

Alergia serică se manifestă sub forma accidentelor serice. Acestea au apărut o dată cu introducerea seroterapiei.

După momentul apariţiei accidentelor serice de la injectarea serului, ele pot fi *imediate* sau *tardive*.

Din punct de vedere etiologic, declanşarea accidentelor serice este favorizată de mai mulţi factori: de calitatea terenului bolnavului căruia i se administrează serul, de calitatea serului întrebuinţat, de calea de introducere a serului.

Astfel, cei care prezintă un teren alergic (manifestări alergice: astm, migrenă, urticarie etc.) sau cei cu semne de insuficienţă hepatică sau renală fac mai frecvent accidente serice. De asemenea, adultul prezintă aceste accidente mai frecvent decît copilul. Serurile antitetanic, antigangrenos, antidifteric dau cele mai numeroase accidente. Accidentele sînt mai rare cu serul uman; în general sînt prezente, indiferent de animalul de la care provine serul. Prin dezalbuminarea serului, accidentele provocate de acesta scad. Experienţa seroterapiei a arătat că frecvenţa şi gravitatea accidentelor serice nu sînt atît în funcţie de dozele administrate (dozele mari pot fi uneori chiar mai bine suportate decît dozele mici), ci de intervalul dintre injecţiile de ser (injecţiile zilnice dau accidente mici, pe cînd injecţiile la intervale de mai multe zile dau accidente mai importante), precum şi de calea de introducere a serului (calea intravenoasă poate da accidente grave şi imediate; calea intramusculară şi cea subcutanată dau accidente benigne; calea intrarahidiană dă accidente rare, dar grave etc.). S-a mai observat că serul învechit sau încălzit este mai bine tolerat.

De reţinut că pentru instalarea sensibilizării anafilactice sînt necesare 8—12 zile. Cît priveşte durata menţinerii sensibilizării, ea este apreciată diferit de autori (cel puţin 4—10 ani), fără să aibă însă o durată permanentă.

ACCIDENTELE SERICE IMEDIATE

Se pot manifesta sub forma şocului anafilactic sau sub forma fenomenului Arthus.

Şocul anafilactic. Este o reacţie generală, de intensitate mare, care se traduce, printre altele, prin criza hemoclazică descrisă de Widal, Abrami, Brissaud: hipotensiune arterială, leucopenie, inversarea formulei leucocitare, tulburarea coagulării sîngelui (diminuarea coagulării prin liberarea de heparină) şi scăderea indicelui refractometric al serului.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestările clinice ale şocului anafilactic la om sînt următoarele: paloare, răcirea extremităţilor, frison, puls rapid, respiraţie superficială, vărsături, diaree etc. Sincopa este frecventă.

Simptomele şocului anafilactic sînt consecinţa reacţiei antigen-anticorpi care liberează histamina celulară ce acţionează pe organele cu fibre musculare netede (vase, bronhii, intestin etc.).

Şocul anafilactic poate apărea după o primă injecţie intravenoasă de ser sau după o reinjecţie de ser. Mult mai rar se poate produce şi după calea de administrare intramusculară sau subcutanată.

Intensitatea de manifestare a şocului anafilactic la ser poate fi variată (de la accidente dramatice, la accidente mici). După unii (Lesné şi Barreau), moartea s-ar produce la unul din 100 000 de bolnavi injectaţi.

Fenomenul Arthus. Este o reacţie locală, mai puţin gravă, care apare la locul de reinjecţie cu ser cînd aceasta a fost făcută la 7—10 zile după prima injecţie.

Fenomenul Arthus se caracterizează clinic printr-un edem local, întins, de aspect pseudoflegmonos, uneori cu hemoragii superficiale, puţin dureros, pruriginos.

Reacţia poate apărea la interval de minute pînă la 2 zile din momentul reinjectării; la om nu ajunge de obicei la sfacelare şi dispare cel mai adesea fără urme în 24—48 de ore.

ACCIDENTELE SERICE TARDIVE

Sînt cele mai frecvente dintre accidentele serice şi apar la 8—12 zile după injecţia de ser, indiferent dacă înainte bolnavul a mai primit sau nu ser. Aceste accidente tardive sînt cunoscute în clinică sub numele de boala serului.

BOALA SERULUI

Von Pirquet şi Schick au publicat, în anul 1903, un memoriu asupra acestei boli.

Incidenţa bolii serului a început să scadă pe măsura utilizării pe scară cît mai largă a antibioticelor şi chimioterapiei antiinfecţioase.

Este cunoscut că persoanele cărora li s-a făcut, în antecedente, seroterapie sînt mai expuse la boala serului (mai frecvent şi forme mai severe) decît persoanele normale. Transfuzia cu sînge total poate determina boala serului.

Simptome. Boala serului debutează cu o stare generală rea (cefalee, greţuri, vărsături, astenie), însoţită uneori rapid de febră şi urmată rapid de erupţii cutanate, care reprezintă semnul cel mai constant (peste 90%). Erupţiile cutanate pot fi de aspecte diferite: urticarie, eritem polimorf, eritem scarlatiniform.

Urticaria, de obicei generalizată, poate fi tegumentară sau să se extindă şi la mucoase (urticarie laringiană — disfonie, urticarie esofagiană — tulburări în deglutiţie, urticarie gastrică — dureri epigastrice, urticarie intestinală — diaree). Des, urticaria se însoţeşte de edem (30%), care are aspectul edemului Quincke. Edemul se localizează în special la faţă (mai ales palpebral), la mîini şi picioare. Unii nu prezintă edeme manifeste, dar fac retenţie de apă (cresc în greutate, eliminarea de apă şi clorură de sodiu scade). Pruritul constituie o manifestare plictisitoare în cursul bolii şi în genere persistă în toată perioada.

Manifestările articulare (artralgiile) survin adesea (50% din cazuri) şi urmează apariţiei erupţiei cutanate. Artralgiile sînt variate ca intensitate; uneori, datorită debutului lor poliarticular, se pot asemăna cu boala reumatismală în stadiul acut. Cel mai mult sînt interesate articulaţiile mici; articulaţia temporo-mandibulară este atinsă repede. Limfadenopatia poate fi localizată (ganglionii tributari) sau chiar generalizată. Unii au semnalat

Scanned with OKEN Scanner

existența de splenomegalie tranzitorie, precum și alte manifestări viscerale trecătoare (pleurezii, hepatită serică, albuminurie etc.). În formele mai severe se remarcă și manifestări neurologice. Dintre acestea, mai des apar polinevritele. S-au descris hemiplegii tranzitorii.

Boala serului se poate manifesta sub forme clinice diverse: forme efemere (durata 2—3 zile), forme prelungite cu recăderi, forme grave, forme fruste etc.

Anatomie patologică. Histopatologic, în boala serului se constată dilatația tuturor capilarelor. Pe baza descrierii în boala serului de leziuni vasculare asemănătoare cu cele întîlnite în unele boli de colagen (periarterita nodoasă, lupusul eritematos diseminat etc.), s-a sugerat ipoteza existenței în acestea din urmă a unei tulburări imunologice analoge cu cea din boala serului.

Patogenie. Mecanismul de producere a simptomelor care caracterizează boala serului a fost exprimat de autori prin multiple ipoteze. Cea mai plauzibilă pare aceea care o condiționează de interreacția antigen-anticorpi. Este important gradul de formare a anticorpilor, deoarece la cei la care nu se dezvoltă boala serului, anticorpii lipsesc sau sînt în cantitate prea mică, în timp ce antigenul este prezent în sîngele circulant. Se consideră că manifestările clinice (accidentele) care apar în boala serului sînt rezultatul unei producții exagerate de histamină, acetilcolină sau enzime proteolitice. Unii admit că histamina se produce în exces, fie prin administrarea serului heterogen, fie prin faptul că acest ser distruge histaminaza, care este un antagonist al histaminei.

Diagnosticul de boala serului în genere este ușor de enunțat, dacă se ține cont de administrarea prealabilă de ser, precum și de natura simptomelor, și în special de cronologia lor.

Diagnosticul devine mai dificil cînd anamneza nu se cunoaște, sau cînd tabloul clinic este dominat numai de semne izolate (eriteme, edeme localizate, artralgii etc.). Boala serului se poate confunda ușor cu debutul unui reumatism poliarticular acut.

Uneori, cînd manifestările cutanate, în special erupțiile, lipsesc, boala serului poate simula unele complicații ale bolilor de bază pentru care s-a administrat seroterapia. De exemplu, la cei tratați cu ser antitetanic, prinderea articulației temporo-mandibulare (durerea și limitarea mișcărilor în această articulație), care poate reprezenta unul din semnele bolii serului, permite uneori greșit considerarea instalării unui tetanos.

Leucocitoza și eozinofilia sînt inconstante în boala serului.

Evoluție. Prognostic. Evoluția bolii este de obicei scurtă, iar prognosticul bun. Aceasta a determinat pe Courmont să afirme: „în nici un caz un clinician nu trebuie să ezite să întrebuințeze seroterapia curativă sau chiar preventivă, cînd ea este indicată".

TRATAMENTUL ÎN ALERGIA SERICĂ

Interesează în primul rînd prevenirea accidentelor serice, precum și tratamentul lor curativ.

Tratamentul profilactic. Primul obiectiv care trebuie avut în vedere atunci cînd se aplică seroterapia este să se cerceteze antecedentele respective (îndeosebi dacă a mai făcut înainte injecții de ser, dacă prezintă un teren alergic — afecțiuni alergice — etc.), precum și sensibilizarea pacientului înainte de administrarea tratamentului. Cercetarea sensibilității este obligatorie independent de anamneză și ea se face cu ajutorul intradermoreacției sau al oftalmoreacției la ser.

Testul de intradermoreacție se execută cu 0,01 sau 0,02 ml din diluția 1/10 din serul întrebuințat (pentru copil, diluția 1/100).

Testul de oftalmoreacție se face cu o picătură din diluția 1/10 sau 1/100 din serul întrebuințat, care se depune în sacul conjunctival.

Scanned with OKEN Scanner

Reacţiile pozitive trebuie să imprime o anumită prudenţă în aplicarea tratamentului. La fel şi antecedentele alergice ale pacientului. Aceasta se justifică din cauza accidentelor potenţiale. Metodele de prevenire a accidentelor serice sînt multiple. Alături de antecedente şi testele de cercetare a sensibilităţii, prevenirea se mai poate realiza prin utilizarea unei seroterapii în cantitate suficientă pentru a nu mai necesita reinjecţii de ser (revenirea infecţiei), iar în caz de seroterapie prelungită, distanţarea injecţiilor de ser să nu depăşească o săptămînă. Evitarea pe cît posibil a căii intravenoase de administrare a serului, întrebuinţarea serurilor încălzite, învechite, dezalbuminate sînt de asemenea metode utile.

Pentru prevenirea accidentelor serice imediate, Brodin şi Saint-Girons recomandă, în caz că administrarea intravenoasă este necesară, să se injecteze lent serul diluat cu soluţie cloruro-sodică izotonică (proporţie 1/9 volume), pentru ca astfel să se poată întrerupe injecţia dacă survin accidente.

Pentru prevenirea accidentelor tardive este acceptată metoda Besredka, care evită mai ales accidentele de reinjecţie cu ser.

Tehnica acestei metode este simplă şi se reduce la injectarea mai întîi de 1/4 ml de ser, apoi, după o oră, de 1 ml, iar după 3 ore, a dozei totale de ser. Metoda este valabilă pentru toate căile de administrare.

La cei cu potenţial de accidente serice, dacă seroterapia este indicată, unii recomandă următoarea metodă de desensibilizare: se fac injecţii subcutanate de ser diluat (diluţia 1/100) la 15 minute, începînd cu 0,1 ml şi dublînd cantitatea cu fiecare injecţie, pînă se ajunge la doza de 1 ml. Apoi se continuă cu injecţii intravenoase începînd tot cu 0,1 ml şi dublînd doza la 15 minute, pînă se administrează cantitatea dorită.

Tratamentul curativ. Cînd accidentele serice survin în ciuda precauţiilor luate, atunci trebuie, de la caz la caz, să se intervină cu mijloace curative. Accidentele serice imediate de tip anafilactic dispar repede după o injecţie subcutanată de 0,5—1 mg adrenalină. Accidentele serice mai uşoare sînt influenţate favorabil de administrarea *per os* de 3—4 g de clorură de claciu sau hiposulfit de sodiu, sau mai ales după administrarea lor intravenoasă în doză de 1 g.

Se recomandă de către unii (State şi Wangensteen etc.) novocaina intravenos, cu bune rezultate.

Antihistaminicele de sinteză sînt medicamente eficace în combaterea în primul rînd a prurituluişi a urticariei. Ele pot influenţa favorabil edemul, artralgiile.

Tratamentul hormonal cu ACTH şi cortizon în genere nu este necesar. Poate însă fi de folos în formele prelungite şi severe de boala serului.

ALERGIA MEDICAMENTOASĂ

Alergia medicamentoasă include totalitatea reacţiilor de sensibilizare care apar în timpul sau după administrarea de medicamente.

În realitate se întîlnesc 2 situaţii: fie că este vorba de o intoleranţă faţă de un medicament (fapt care nu se remarcă la omul normal) după o primă administrare, fie că intoleranţa la medicament apare după o perioadă variabilă de utilizare a medicamentului.

Medicamentele care dau reacţii de intoleranţă sînt nenumărate (aspirina, antipirina, amidopirina, atebrina, arsenicul, aurul, barbituricele, bismutul, bromurile, cloral hidratul, cloroformul, codeina, cocaina, chinina, clortetraciclina, corticotropina; extractele hepatice, insulina, iodurile, foliculina, mercurul, penicilina, procaina, progesteronul, salicilaţii, sulfamida, streptomicina, tiouracilul etc.). Ele pot acţiona pe căi diverse: inhalaţie, ingestie, injecţie, contact etc. Diversele medicamente produc reacţii variate.

Scanned with OKEN Scanner

Cei cu antecedente de alergoze sînt mult mai predispuşi la reacţiile medicamentoase.

Incidenţa alergiei medicamentoase este condiţionată şi de întinderea expunerii anterioare la medicament.

Simptome. În alergia medicamentoasă simptomele se aseamănă mult cu cele din boala serului, fără ca să aibă însă vreo legătură cu principalele proprietăţi farmacologice ale medicamentului în cauză. De obicei simptomele apar la 6—12 zile de la administrarea medicamentului. Durata manifestărilor clinice în alergia medicamentoasă în care medicamentul este rapid îndepărtat este de aproximativ 2—3 zile. Există însă şi forme mai prelungite. În genere, simptomatologia se poate manifesta într-un complex de semne caracteristice sau sub forma unor semne izolate. Alergia medicamentoasă are o simptomatologie clinică variată. Astfel, frecvent se poate manifesta sub următoarele forme: urticarie, edem Quincke, astm, colaps vascular, boală serică.

Forma comună a reacţiei medicamentoase se manifestă cu febră, erupţie cutanată eritematoasă şi urticariană, artralgii, limfadenopatie etc. Pacienţii pot prezenta însă şi semne izolate. Este cunoscută reacţia febrilă, ca manifestare izolată, care survine în cursul tratamentelor cu penicilină, sulfonamide, barbiturice, ioduri etc. În aceste cazuri febra dispare o dată cu înlăturarea medicamentului şi reapare la o nouă administrare. Mulţi susţin că febra ar fi cel mai frecvent simptom în alergia medicamentoasă.

Alt semn izolat îl reprezintă erupţia cutanată, care poate îmbrăca forme diverse. Obişnuit, toate sînt pruriginoase; foarte rar pruritul poate fi unica manifestare cutanată.

Afară de eritem şi urticarie, se pot întîlni eritemul de aspect scarlatiniform, dermatita exfoliativă (după aur, ioduri, penicilină, chinină, sulfonamide, arsfenamină etc.), dermatita de contact, eritemul nodos, leziuni herpetice (compuşi arsenicali), pigmentaţii cutanate, hemoragii cutanate de aspect purpuric (după chinină, chinidină, sulfonamide, tiouracil etc.), fotosensibilizare etc. Uneori readministrarea unor medicamente determină erupţii fixe care apar pe aceeaşi suprafaţă a pielii (antipirină, fenacetină, barbiturice, compuşi arsenicali etc.).

Alte semne izolate în alergia medicamentoasă sînt edemul, în special al feţei, limfadenopatia, durerea abdominală şi vărsăturile, diareea, manifestările neurologice care sînt rare (nevrita periferică, encefalita hemoragică), nefrita hemoragică acută (după sulfamide, compuşi arsenicali etc.) şi îndeosebi reacţiile hematologice (leucopenia, agranulocitoza, trombocitopenia, anemia hemolitică şi aplastică). Dintre toate aceste accidente hematologice frecvenţa şi gravitatea maximă o dă agranulocitoza (mai ales după sulfonamide, aur, tiouracil, piramidon, compuşi arsenicali etc.). care apare mai rapid la cei ce sînt în prealabil sensibilizaţi. În genere agranulocitoza se produce în timpul sau după 4 săptămîni de tratament continuu.

Anatomie patologică. Moartea fiind foarte rară în alergia medicamentoasă, există puţine studii în această problemă. S-au descris, de către unii autori (Rich şi colaboratorii etc.), leziuni vasculare tipice de periarterită nodoasă în diverse cazuri de reacţie medicamentoasă (sulfonamide, penicilină, tiouree etc.).

Patogenie. În genere, se consideră că reacţiile medicamentoase sînt datorite prezenţei de anticorpi, fie contra medicamentului însuşi, fie contra antigenului rezultat din conjugarea medicamentului cu o proteină din sînge sau ţesuturi. Readministrarea medicamentului ar duce, după această teorie, la unirea acestuia sau a resturilor acestuia cu anticorpii formaţi. Sensibilizarea poate apărea şi la substanţe înrudite. Variabilitatea din mecanismul alergiei medicamentoase poate ţine de mulţi factori. Cînd complexul medicament şi proteina încorporată sînt solubile şi rapid absorbabile, pot da probabil reacţii imediate de sensibilizare (de tip anafilactic). Cînd proteina din cadrul complexului este limitată la un ţesut special şi nu este absorbită sau îndepărtată, atunci sînt posibile reacţii locale întîrziate. Rea-

Scanned with OKEN Scanner

litatea este însă mult mai complicată. În orice caz, cu actualele metode de investigaţie este dificil, pînă în prezent, să se demonstreze existenţa anticorpilor în diversele alergii medicamentoase. Recent, Halpern şi colaboratorii (1957), pe baza unei observaţii de alergie la derivaţi de pirazolon, afirmă existenţa de anticorpi circulanţi şi transmisibili în alergia medicamentoasă.

Diagnosticul. Diagnosticul de alergie medicamentoasă presupune o etapă de prezumţie bazată pe o administrare discontinuă a medicamentului şi pe dispariţia promptă a manifestărilor o dată cu oprirea acestuia. Cînd cu ocazia unei noi administrări a aceluiaşi medicament reapar simptomele, diagnosticul devine cert.

Nu se cunosc încă teste care să permită diagnosticul specific. Testele cutanate numai rareori dau rezultate pozitive. Indicele trombopenic poate fi util în alergiile medicamentoase.

Evoluţie. Prognostic. Cu sau fără tratament simptomatic, reacţia medicamentoasă cedează repede după oprirea medicamentului. Prognosticul este favorabil, moartea fiind rar întîlnită.

Tratament. Profilaxia accidentelor din alergia medicamentoasă se face prin neutilizarea medicamentelor respective, dacă acestea sînt cunoscute. În mod curent, tratamentul curativ cel mai judicios şi cu bune rezultate este oprirea medicaţiei în cauză.

Cînd reacţiile sînt de intensitate mică, iar medicaţia este necesar să fie continuată, atunci fie că se substituie medicamentul în cauză cu un altul, fie că se continuă tratamentul sub observaţie.

Alături de tratamentul etiologic (suprimarea medicamentului) se aplică, cu bune rezultate, terapia simptomatică. Principalele mijloace de combatere a manifestărilor de alergie medicamentoasă sînt: antihistaminicele de sinteză (contra pruritului şi celorlalte manifestări cutanate), hormonoterapia (ACTH, cortizon, hidrocortizon, Δ-cortizon), împotriva formelor severe şi a dermatozelor alergice, adrenalina în injecţii subcutanate (0,5—1 mg) în caz de reacţii anafilactice imediate.

În combaterea agranulocitozei trebuie utilizate antibioticele şi transfuziile de sînge repetate.

ALERGIA HORMONALĂ

Un loc mai aparte în cadrul alergiei medicamentoase îl ocupă alergia hormonală. Aceasta însă depăşeşte totodată cadrul alergiei medicamentoase, deoarece, în afara unei *exoalergii hormonale* (prin hormoni injectaţi) există şi o *endoalergie hormonală* (hormonii proprii pot sensibiliza organismul, ca orice altă substanţă).

EXOALERGIA HORMONALĂ

Se poate produce prin injectarea în organism a hormonilor (foliculină, progesteron, estrogeni de sinteză, insulină, extracte hipofizare totale, de lob anterior sau de lob posterior).

În toate aceste cazuri manifestările alergice descrise cel mai frecvent au fost urticaria, edemul Quincke. Mai rar s-au semnalat tulburări gastro-intestinale, astm bronşic şi, excepţional, şoc anafilactic.

Testele intradermice şi reacţia Prausnitz-Küstner sînt uneori pozitive.

Din 1 522 diabetici trataţi cu insulină (Andreami şi Corti, 1954), s-au observat reacţii uşoare locale la locul injecţiei la 16 pacienţi (1,05%) şi reacţii alergice generalizate la 3 pacienţi (0,2%).

Este important să se determine dacă este vorba de o alergie reală la insulină (în caz de insulină cristalizată) sau dacă reacţiile de sensibilizare se datoresc, fie impurităţilor pro-

dusului, fie sensibilizării față de animalul din al cărui pancreas este fabricată insulina. În ultimele 2 situații nu se poate vorbi de o alergie endocrină.

Practic, în caz de sensibilizare la insulină cristalizată se poate încerca desensibilizarea cu doze progresiv crescînde din acest produs; iar în caz de sensibilizare față de animalul din pancreasul căruia este preparată insulina, se folosește un produs fabricat din pancreasul unui alt animal.

În cazul extractelor hipofizare, la fel ca și în cazul insulinei, se impune să se determine dacă manifestările alergice sînt realmente de origine endocrină sau țin de proteinele animalului care a servit la prepararea produsului.

În ultimul timp s-au semnalat reacții alergice după injecțiile cu ACTH. Aceste manifestări alergice au fost variate: prurit generalizat, edem Quincke, astm bronșic. Se pare însă că aceste accidente alergice sînt independente de originea animală a hormonului utilizat, bolnavii sensibili respectivi fiind alergici la o proteină prezentă în toate extractele hipofizare.

ENDOALERGIA HORMONALĂ

Sînt cunoscute manifestările alergice care apar numai în perioada menstruală și mai adesea în perioada premenstruală. Aceste manifestări sînt variate: urticarie, edem Quincke, migrenă, herpes, prurit vulvar, dermită, coriză spasmodică, astm, febră. În cadrul *sindromului premenstrual*, manifestările alergice domină simptomatologia. Apariția ciclică a sindromului premenstrual ridică problema autosensibilizării față de propriii hormoni genitali. Cercetările lui Zondek și Bromberg (1945), ale lui Biozzi (1947—1951) au făcut dovada existenței endoalergiei hormonale.

Ulterior, lucrările de confirmare s-au înmulțit. Zondek și Bromberg au testat 165 de femei cu sindrom alergic în perioada premenstruală. Ei au făcut intradermoreacții cu următorii hormoni, în soluție în ulei de măsline: estradiol, estron, progesteron, pregnandiol, testosteron, androsteron, acetat de dezoxicorticosteron; rezultate pozitive s-au obținut în 24—48 de ore în 70% din cazuri.

Acești autori au obținut în multe cazuri reacția Prausnitz-Küstner spontană (s-a recoltat ser de la femei cu sindrom alergic premenstrual, exact în perioada premenstruală, și s-a injectat intradermic la o femeie normală, în perioada premenstruală; se producea o reacție locală; aceeași operație, făcută cu ser recoltat în perioada intermenstruală, nu producea reacție).

Biozzi, pe 123 de femei cu sindrom alergic premenstrual, a obținut intradermoreacții pozitive la hormonii genitali în 20,5% din cazuri. Reacția Prausnitz-Küstner spontană a fost pozitivă în 33% din cazuri cu ser premenstrual; în 22% din cazuri cu ser intermenstrual. Reacția Prausnitz-Küstner clasică (vezi testele cutanate) a fost pozitivă în 22% din cazuri cu ser premenstrual și în 11% din cazuri cu ser prelevat în perioada intermenstruală. Prin injectarea hormonului responsabil s-au reprodus manifestări alergice în 53% din cazuri.

După Pasteur Vallery-Radot, diagnosticul endoalergiei la hormonii genitali se face pe:

a) manifestările alergice care apar periodic și exclusiv în perioada menstruală sau mai ales premenstruală;

b) intradermoreacții pozitive la estron, estradiol, progesteron, testosteron, cu răspuns imediat sau întîrziat (se utilizează 1/10 ml de suspensie apoasă, care conține 1/100 mg microcristale pe ml);

c) reacțiile Prausnitz-Küstner clasică și spontană, pentru confirmare;

d) reproducerea simptomelor în perioada premenstruală prin injectarea intramuscular, în perioada intermenstruală, a hormonului suspectat.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT

În faţa unui caz de sindrom alergic premenstrual se impune, în primul rînd, examenul genital pentru depistarea unei eventuale infecţii genitale, care este semnalată frecvent. Confirmarea infecţiei genitale concomitente impune un tratament antiinfecţios local şi general, de obicei cu rezultate mulţumitoare.

În absenţa infecţiei genitale, se poate recurge, fie la un tratament compensator prin hormoni genitali antagonişti, fie la metoda desensibilizării specifice cu hormonul în cauză (după Pasteur Vallery-Radot, desensibilizarea se face mai multe luni, zilnic, în primele 16 zile ale ciclului menstrual, cu doze mici din hormonul cauzal). După datele din literatură, s-au semnalat rezultate bune cu metoda desensibilizării specifice în 50—70% din cazurile de sindrom alergic premenstrual tratate astfel.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL PROFILACTIC ȘI MEDICAMENTOS ÎN BOLILE ALERGICE

Principiile tratamentului antialergic se rezumă la evitarea conflictului antigen-anticorp sau, cînd acesta s-a produs, la combaterea consecințelor sale patologice.

Conflictul antigen-anticorp se poate evita acționînd, fie pe antigen (prin suprimarea lui din organismul pacientului sau din mediul pacientului, sau prin împiedicarea pătrunderii lui în organism), fie pe anticorpii alergici (prin diminuarea stării de sensibilizare produsă de existența anticorpilor specifici).

Consecințele patologice ale reacției antigen-anticorp se combat prin medicații antagoniste ale mediatorilor chimici rezultați din conflictul antigen-anticorp (în cazul histaminei, prin antihistaminice de sinteză) și prin modificarea terenului alergic (hormonii corticoizi diminuează intensitatea reacției; alte medicații utile sînt: medicamentele cu acțiune pe sistemul nervos vegetativ, autohemoterapia, heteroseroterapia, piretoterapia, hiposulfitul de magneziu etc.).

În concluzie, tratamentul antialergic se folosește de o serie de metode terapeutice nespecifice, care vizează în principal modificarea terenului alergic (cu dezechilibru neurovegetativ, endocrin, psihic, hepato-digestiv etc.), precum și de un arsenal terapeutic specific, care vizează factorii specifici (alergenele cauzale și anticorpii respectivi).

Tratamentul specific se rezumă la un tratament profilactic și la desensibilizarea specifică.

Profilaxia manifestărilor alergice este o acțiune complexă, de mare importanță practică, pe care medicul trebuie să știe cum s-o conducă.

Acțiunea profilactică trebuie să urmărească suprimarea alergenelor interne situate în organism sub forma unor focare microbiene sau parazitare (micotice, helmintice) și să ferească organismul de pătrunderea alergenelor din exterior, care îl sensibilizează (praf, mucegaiuri, polen, alimente, substanțe care conțin terpene aciclice, substanțe din grupul parafenilendiaminei, medicamente etc.).

a) *Suprimarea focarelor alergenice microbiene și parazitare (micotice, helmintice) din organism* presupune lupta contra infecției cu ajutorul chimioterapiei și al antibioticelor (pe cale generală, locală), în anumite cazuri fiind necesară chiar intervenția chirurgicală (indicația trebuie bine cumpănită); lupta împotriva focarelor micotice (în special a celor mai frecvente și mai ușor de identificat, ca epidermofițiile interdigitale, submamare etc.) cu mijloace locale (alcool iodat, nistatin în pudră etc.) și uneori generale (nistatin), în cazul micozelor care apar consecutiv tratamentelor cu antibiotice; lupta împotriva helminților

Scanned with OKEN Scanner

(tenie, ascarid, oxiuri etc.), a paraziţilor flagelaţi (lamblia) cu tratamentele specifice sub protecţia antihistaminicelor de sinteză.

Trebuie cunoscut însă că folosirea iraţională a antibioticelor poate favoriza, printre altele, fie dezvoltarea unor micoze (moniliaze), fie a unei sensibilizări directe faţă de antibioticul alergizant. Aceste consecinţe nefaste obligă uneori, ca precauţie, cercetarea testării cutanate faţă de antibioticul în cauză (mai frecvent penicilina) şi în general tendinţa de folosire mai accentuată a antibioticelor cunoscute ca mai puţin alergizante (tetraciclinele: clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina), putîndu-se recurge, în cazurile indicate, la sulfamidoterapie.

b) *Evitarea sensibilizării cu diverse alergene externe* presupune îndepărtarea unor condiţii favorizante pentru sensibilizare şi luarea unor măsuri ca: aerisirea frecventă a apartamentului, folosirea aspiratorului de praf în locuinţă, a cauciucului pentru aşternutul de pat, a materialului plastic pentru învelirea pernelor şi a saltelelor, nefolosirea covoarelor şi a carpetelor în locuinţă (în caz de alergie la praf); evitarea unor alimente şi băuturi (brînză fermentată, ciuperci, biscuiţi, bere etc.), evitarea locuinţelor umede, combaterea antibioterapiei excesive şi iraţionale (în caz de alergie la mucegaiuri); descoperirea alimentului alergen, tatonarea cantităţii nocive şi cunoaşterea modurilor diferite de gătit (pentru alergia alimentară); cunoaşterea substanţelor care conţin terpene aciclice (produse cosmetice, produse cauciucate, dezinfectante, scorţişoara, cuişoara, şofranul, morcovii, roşiile etc.) sau gruparea paraamino (parafenildiamina, coloranţi azoici etc.), pentru evitarea lor (în caz de alergie la terpene aciclice sau substanţe care conţin grupul paraamino).

Principalele metode de tratament medicamentos în bolile alergice sînt: desensibilizarea specifică, care reprezintă de fapt tratamentul etio-patogenic al alergozelor; desensibilizarea nespecifică, care acţionează prin modificarea terenului alergic; hormonoterapia, care face insensibil organul de şoc la conflictul antigen-anticorpi, şi antihistaminicele de sinteză, care neutralizează efectele histaminice.

Unele medicaţii antialergice care au utilizare în tratamentul anumitor alergoze sînt expuse la capitolul afecţiunilor respective.

I. DESENSIBILIZAREA SPECIFICĂ

Această metodă terapeutică este cea mai eficace şi reprezintă tratamentul preferenţial în bolile alergice.

Termenul de desensibilizare nu are semnificaţie biologică, deoarece injectarea de doze progresive de alergen în caz de eficacitate provoacă o obişnuinţă şi nu o desensibilizare. Argumentarea în favoarea acestei teze este dată de faptul că în majoritatea cazurilor persistă pozitivitatea reacţiilor cutanate şi după acest tratament. Deci, rezultatele de ameliorare clinică nu ţin de diminuarea anticorpilor. Deoarece în multe cazuri se obţine o reducere mai mult sau mai puţin importantă a hipersensibilităţii, unii autori propun termenul de hiposensibilizare, în loc de desensibilizare.

Metoda de desensibilizare specifică se bazează pe experienţele lui Besredka. Acest cercetător a reuşit să preîntîmpine producerea şocului anafilactic la cobai (şoc care rezultă după o a doua injecţie intravenoasă de ser de cal), administrînd de mai multe ori, înainte, acelaşi ser în doze foarte mici şi pe cale subcutanată. Besredka scria, în 1917: „Fie că e vorba de şocul anafilactic care ucide în cîteva minute, fie că e vorba de vaccinarea antianafilactică, care nu se traduce prin nici o tulburare aparentă, mecanismul este mereu acelaşi... Imunitatea antianafilactică se bazează pe neutralizarea lentă a sensibilizării cu antigen, adică pe desensibilizarea progresivă a animalului. Şocul anafilactic este de aseme-

nea o desensibilizare, numai că în loc să fie lentă, este rapidă: toată diferența constă în timpul reacției".

Metoda de desensibilizare specifică cea mai uzitată actualmente constă în injectarea antigenului (alergen) pe cale subcutanată, în doze progresiv crescînde. Anticorpii circulanți care iau naștere în urma injectării de antigen au fost denumiți, de Cooke și Loveless, anticorpi blocanți. Acești anticorpi blocanți ar neutraliza antigenul, ce ar pătrunde ulterior în organism, ferindu-l astfel să intre în contact cu anticorpii fixați pe celule. Această metodă de desensibilizare are întrebuințare în cazurile de afecțiuni alergice produse de alergeni pătrunși pe cale respiratoare.

Alergenii cei mai frecvent întîlniți sînt praful, polenul, mucegaiurile. Tehnica desensibilizării specifice este delicată, și din cauza incidentelor care se pot produce, este necesar să fie mînuită de un specialist. Incidentele pot fi deseori evitate de medicul experimentat. Metoda aceasta terapeutică este însă de lungă durată și uneori poate să nu dea rezultate.

Pasteur Vallery-Radot insistă ca desensibilizarea specifică să nu fie practicată decît în cazurile de alergie umorală cu antigene pătrunse pe cale respiratoare, iar antigenul să fie o proteină. Pentru antigenele neproteice metoda este foarte periculoasă.

Indicațiile tratamentului de desensibilizare specifică sînt uneori dificile și ele trebuie făcute cu multă chibzuință.

Rezultatele metodelor de desensibilizare pot fi bune, mediocre sau fără eficiență; ele nu sînt durabile dacă nu sînt reînnoite cu tratamente de întreținere.

PRACTICA DESENSIBILIZĂRII SPECIFICE

În primul rînd trebuie făcută *testarea sensibilității pacientului* respectiv la o serie de alergene incriminate, pe baza anamnezei și a examenului clinic. Odată descoperită sensibilitatea la un anumit alergen, se trece la o etapă următoare, și anume la *testarea scării de sensibilitate a pacientului* la diversele diluții ale extractului de alergen, incriminat în etiologia sindromului alergic prezentat de pacient. De exemplu, unui bolnav cu astm alergic, medicul îi indică efectuarea testării sensibilității sale față de următoarele alergene: praf, pene, polen, mucegaiuri, peri de cîine și pisică, lînă. Cutireacțiile efectuate arată că bolnavul prezintă pozitivitate numai pentru praf. Pentru verificare și confirmare se execută și intradermoreacția cu extract de praf în soluție de 1/50 000, reacție care se arată intens pozitivă. Pentru a se putea cunoaște diluția soluției extractului de alergen cu care se poate începe desensibilizarea bolnavului în cauză, se trece la operația următoare a testării scării de sensibilitate față de diverse diluții ale soluției cu extract de praf. Astfel, se execută o serie de intradermoreacții cu extract de praf lichid din următoarele diluții: 1/500 000; 1/1 000 000; 1/1 500 000 și 1/2 000 000.

Dacă pozitivitatea intradermoreacției apare la diluția 1/500 000, urmează ca desensibilizarea să înceapă cu această diluție.

Într-un alt caz, să presupunem că s-au efectuat intradermoreacții cu următoarele diluții de extract de praf:

1/ 5 000 ++++	1/1 000 000 ++
1/50 000 ++++	1/1 500 000 + (+)
1/500 000 +++(+)	1/2 000 000 +
1/800 000 +++	1/5 000 000 0

Numărul de cruci indică intensitatea pozitivității reacției, iar semnul 0, lipsa de pozitivitate.

În acest caz desensibilizarea va începe cu diluția 1/2 000 000, care reprezintă soluția de extract de praf cea mai diluată la care bolnavul răspunde totuși printr-o reacție pozitivă.

Presupunînd că testarea scării de sensibilitate faţă de diversele diluţii ale extractului de praf arată că desensibilizarea să înceapă cu soluţia 1/500 000, atunci poate fi urmată, de exemplu, schema de tratament următoare:

Injecţia	Soluţie	Cantitate	Intervalul dintre injecţii
1	1/500 000	1/10 ml	3—5 zile
2	1/500 000	2/10 „	
3	1/500 000	4/10 „	
4	1/500 000	8/10 „	
5	1/50 000	1/10 ml	3—5 zile
6	1/50 000	2/10 „	
7	1/50 000	4/10 „	
8	1/50 000	6/10 „	
9	1/50 000	8/10 „	
10	1/5 000	1/10 „	
11	1/5 000	2/10 „	
12	1/5 000	4/10 „	
13	1/5 000	6/10 „	
14	1/5 000	8/10 „	
15	1/500	1/10 ml	5—7 zile
16	1/500	2/10 „	
17	1/500	3/10 „	
18	1/500	4/10 „	
19	1/500	5/10 „	
20	1/500	6/10 „	
21	1/500	7/10 „	
22	1/500	8/10 „	
23	1/500	9/10 „	
24	1/500	1 ml	
25	1/500	1 ml	

Tratamentul poate dura 3—4 luni. În caz de reacţie se repetă doza ultimă şi numai apoi se trece la doza următoare. Metoda de dozare se adaptează după caz. În perioada următoare, care poate dura mai mulţi ani, se fac injecţii de întreţinere repartizate la fiecare 6 săptămîni.

În caz că pacientul este sensibil la mai multe alergene, atunci acestea sînt injectate fiecare cu o seringă separată.

În ceea ce priveşte standardizarea extractelor de alergene, problema urmează abia să fie unificată pe scară internaţională. În America s-a adoptat standardizarea după metoda Cooke şi Stull, în care etalonajul este în funcţie de concentraţia extractului în azot proteic: 1 unitate = 1/100 000 mg azot proteic pe ml.

Flacoanele cu extracte de alergene din comerţ pot fi etalonate astfel:

A = 10 unităţi pe ml
B = 100 unităţi pe „
C = 1 000 unităţi pe „
D = 100 000 unităţi pe „

INCIDENTE

Pot fi locale sau generale. Dintre cele locale se menţionează reacţia pseudoinflamatoare, destul de rară, care pe lîngă comprese necesită distanţarea injecţiilor şi prudenţă în administrarea şi succesiunea dozelor. Incidentele generale, de gravitate variabilă, pot provoca în cazuri excepţionale chiar moartea. Ele sînt în genere impresionante, apar la 5—10

Scanned with OKEN Scanner

minute după injecție și constau dintr-o stare de neliniște, fenomene vasomotoare la față, uneori erupție urticariană generalizată, puls rapid și slab sau criză de coriză spasmodică, de conjunctivită sau astm.

Deoarece aceste incidente nu se pot prevedea, este recomandabil ca pacientul să rămînă timp de jumătate de oră după injecție sub supraveghere medicală. Incidentele sînt cu atît mai grave cu cît apar mai precoce. În cazul cînd apar primele semne ale stării de șoc, se administrează imediat 1/2—1 mg adrenalină subcutanat, precum și antihistaminice de sinteză (fenergan intravenos). Tot pentru prevenirea incidentelor generale, care sînt cele mai frecvente în desensibilizările pentru polinoză, se recomandă asocierea alergenului cu adrenalină 1/1 000 (3/10 ml) sau administrarea înainte de injecție a unui antihistaminic de sinteză sau de efedrină pe cale orală (2 cg). De asemenea, tot preventiv, se poate pune un garou deasupra locului injecției cu alergen, iar garoul se desface lent, pentru ca alergenul să pătrundă cu încetul în circulație.

INDICAȚII ÎN LEGĂTURĂ CU UNELE TRATAMENTE DE DESENSIBILIZARE SPECIFICĂ MAI FRECVENT APLICATE

TRATAMENTUL DE DESENSIBILIZARE SPECIFICĂ ÎN POLINOZĂ

Se începe cu cea mai mică doză care dă o reacție cutanată. Creșterea dozelor trebuie făcută foarte prudent. Injecțiile se pot face pe cale subcutanată sau intradermică. Durata tratamentului este de 2—3 luni și se începe la începutul lunii februarie, adică înainte de sezonul polenurilor. În cursul lunilor aprilie și mai, cînd în atmosferă apar deja polenurile alergizante, se oprește tratamentul, care se reia progresiv și cu prudență în anul următor. Desensibilizarea dă rezultate foarte bune în polinoză (peste 90%).

TRATAMENTUL DE DESENSIBILIZARE ÎN ASTMUL PROVOCAT DE PRAFUL DIN CASĂ

Sînt întrebuințate extracte de praf de 3 tipuri:

a) *extractele nepurificate*, care sînt slabe și expun la puține incidente;

b) *extractele purificate*, care au putere alergenică mare și dau mai frecvent incidente (necesită pregătirea pacientului cu antihistaminice de sinteză și efedrină ca în polinoză, de asemenea, asocierea injectării alergenului cu adrenalină);

c) *extracte preparate cu praf din casa astmaticului*, în caz de rezultat negativ cu celelalte extracte.

ALTE METODE DE DESENSIBILIZARE

Desensibilizarea prin cutireacții. Tehnica acestei metode constă în efectuarea de cutireacții zilnice, timp de cîteva luni, cu alergenul în cauză.

Desensibilizarea pe cale epicutanată, aplicată de R. Pautrizel și colaboratorii, a fost inspirată de metoda cutireacțiilor multiple practicată de Pasteur Vallery-Radot și Haguenau, Jadassohn.

Cît privește posibilitățile de sensibilizare și desensibilizare pe cale epicutanată, ele au fost demonstrate anterior de Besredka și elevul său, Golovanoff.

Interesul metodei ar consta din absența accidentelor (care există în celelalte metode), precum și din faptul că ea permite o serie de desensibilizări (față de medicamente și în special la antibiotice) care sînt dificil de realizat cu metodele clasice.

Scanned with OKEN Scanner

Metoda epicutanată ţine seamă de numărul epicutaneoreacţiilor (adică suprafaţa de absorbţie a antigenului), de durata absorbţiei antigenului, de intervalul dintre şedinţe.

Se utilizează aceleaşi extracte de alergene folosite şi pentru diagnostic.

Ca model, redăm, după autori, tehnica desensibilizării la praf prin metoda epicutaneoreacţiei.

Aproximativ, desfăşurarea şedinţelor decurge după cum urmează:

La începutul tratamentului:

— săptămîna I.....2 şedinţe.....2—3 epicutaneoreacţii
— săptămîna a II-a .....2 „ ..... 4 „
— săptămîna a III-a .....2 „ ..... 4 „

După rezultatele clinice observate se creşte durata de absorbţie a antigenului de la 5 la 10—15—20 de minute.

Acest ritm se menţine 6—8 săptămîni. Apoi se trece la ritmul de o şedinţă săptămînal (4—6 epicutaneoreacţii în 20—30 de minute) timp de 4 săptămîni, după care şedinţele se distanţează la 10—15 sau 21 de zile. Tratamentul se menţine timp de luni sau mai mult de un an, prin şedinţe la 3—4 săptămîni, pentru consolidarea rezultatelor iniţiale.

Desensibilizarea specifică în cazurile cînd alergenul pătrunde pe cale digestivă. Metoda constă în aceea că se dă bolnavului să ingereze cantităţi progresiv crescînde din antigenul brut (alimentul nociv). Nu se pot formula indicaţii precise; acestea trebuie judecate de la caz la caz. Trebuie stabilită cu multă prudenţă, atît doza iniţială, cît şi creşterea dozelor. Este obligatoriu ca tratamentul să se continue zilnic, fără pauze, altfel apar din nou accidentele alergice. Desensibilizarea specifică pe cale digestivă este o metodă dificilă, cu rezultate de foarte multe ori negative.

Încercarea de desensibilizare cu substanţe cristaloide (aspirină, antipirină etc.) prezintă riscuri serioase.

Skeptofilaxia digestivă. Metoda concepută de Pasteur Vallery-Radot şi Pagniez, după modelul skeptofilaxiei parenterale a lui Besredka, constă din ingerarea, cu o oră înainte de utilizarea unui aliment nociv, a unei cantităţi foarte mici (fixată prin tatonare sau cu aproximaţie) din acel aliment, doză care împiedică declanşarea simptomelor alergice. Metoda este valabilă şi pentru medicamente.

Dacă un bolnav prezintă accidente alergice după ingestia unui ou, acestea pot fi preîntîmpinate dacă ingerează cu o oră înainte cîteva picături de albuş şi cîteva picături de gălbenuş de ou. Widal şi Pasteur Vallery-Radot au putut evita accidentele la o bolnavă sensibilizată la antipirină, administrîndu-i cu o oră înainte de administrarea dozei terapeutice o doză de 1 cg de antipirină.

II. DESENSIBILIZAREA NESPECIFICĂ

Desensibilizarea nespecifică este o metodă terapeutică care urmăreşte modificarea terenului alergic. Aceasta se poate realiza pe căi variate.

Cele mai principale mijloace terapeutice care se pot include în cadrul desensibilizării nespecifice sînt:

1. AUTOHEMOTERAPIA

Pentru autohemoterapie se prelevă din vena pacientului respectiv aproximativ 2—10 ml sînge, care se injectează imediat aceleiaşi persoane, pe cale intramusculară.

Injecţiile se repetă de obicei la 2 zile, pînă la totalul de 10—12 injecţii.

2. HETEROSEROTERAPIA CU SER NORMAL (ser protector)

Această metodă terapeutică a fost inițiată de Benda și Urquia, în 1949—1950, și aplicată pe cazuri de boli alergice (astm bronșic, eczeme, urticarii, rectocolite hemoragice etc.).

Metoda Benda și Urquia vizează în special tratarea terenului alergic. S-a constatat că bolnavii alergici sînt lipsiți de putere histaminopexică și au un ser neprotector, în timp ce serul uman normal are o putere protectoare (injecția de 2 ml ser uman normal protejează cobaiul de criza de astm submortală provocată prin aerosoli cu histamină). Cu acest tratament alergicii cîștigă progresiv o anumită putere histaminopexică.

Tratamentul constă din injecția subcutanată a 2 ml de ser uman cu putere histaminopexică normală, care poate atenua sau face să dispară crizele alergice.

Datele de pînă acum arată că numai circa 30% dintre astmaticii inveterați nu răspund la acest tratament.

În cazurile favorabile efectele apar, în genere, între cîteva zile și 3—4 săptămîni. Sînt semnalate și remisiuni prelungite. După cum susțin autorii, injecția de ser protector nu poate fi reînnoită mai devreme de 2 luni. După injecție bolnavii se plîng uneori, în primele 10 zile, de o serie de tulburări care pot deveni supărătoare: cefalee, dispnee, astenie, tulburări hepato-intestinale etc.

Această metodă necesită încă studii de confirmare. Dificultățile metodei țin numai de obținerea serului protector (numai 9 din 100 de persoane au ser protector), de conservarea lui, de controlul periodic al eficacității sale.

3. PIRETOTERAPIA

Constă din producerea unei febre artificiale prin diverse substanțe (2—5 ml ulei sulfurat 1% sau 2% în injecție intramusculară; 1—2 ml lapte sterilizat în injecții subcutanate; cel mult 1/10 ml vaccin nespecific pe cale intravenoasă).

Repetarea de mai multe ori a piretoterapiei poate da ameliorări mai durabile. În prezența febrei, manifestările alergice în genere dispar.

4. PEPTONOTERAPIA

Se administrează numai pe cale subcutanată și intradermică.

Rezultatele cele mai bune se obțin în alergia respiratoare. Pe cale subcutanată se recomandă doze de 1—5 ml peptonă în soluție de 5%, injecțiile fiind zilnice sau la 2 zile Timpul de administrare poate fi prelungit.

Pe cale intradermică se folosește soluția de peptonă de 50%, din care se fac injecții zilnice, în număr total de 20 de injecții. Doza din prima zi este de 1/10 ml, cea din ziua a doua de 2/10 ml. Dacă această doză nu produce o reacție locală, ea va fi crescută în ziua a treia la 3/10 ml, doză cu care se continuă tot restul injecțiilor.

5. SÎNGERAREA

Pasteur Vallery-Radot și Blamoutier au comunicat cazuri de alergie respiratoare (astmul brutarilor) mult ameliorate prin sîngerări de 150—200 ml la 15 zile. Am putut urmări cazul unui patisier care prezenta astm alergic la făină și care, după 18 sîngerări (sîngerări de 300 ml sînge la interval de 15 zile), nu mai prezenta de multă vreme nici o criză astmatică.

Pierre și Jean Blamoutier au comunicat, în 1957, rezultate bune ale metodei de sîngerare-șoc și în tratamentul marilor crize de urticarie și edem Quincke. Eficacitatea acestui tratament este în genere rapidă, ea putînd apărea chiar în cursul sîngerării.

Scanned with OKEN Scanner

Se crede că această metodă ar acţiona printr-un complex de factori: acţiune mecanică sau cantitativă, vasomotoare şi secretoare; acţiune fizico-chimică cu modificări ale formulei leucocitare şi mai ales ale nivelului substanţelor histaminice; acţiune pe puterea histaminopexică a sîngelui, pe metabolismele secundare, pe diluţia sanguină, pe protide şi anticorpi.

Tehnica metodei de sîngerare-şoc este următoarea: bolnavului, aşezat în decubit dorsal, i se face compresiunea braţului cu brăţara manometrului unui aparat de tensiune, acul manometrului fiind fixat, în tot timpul sîngerării, la cifra care corespunde la egală distanţă între valorile tensionale maxime şi minime. Sîngerarea trebuie să fie abundentă (400 ml) şi mai ales rapidă, cu un debit de 80—100 ml/minut, fără modificări ale acestuia.

6. GLUCONATUL DE CALCIU ŞI HIPOSULFITUL DE MAGNEZIU

Gluconatul de calciu se întrebuinţează în soluţie de 10% i.v. Se administrează zilnic în doze de 10 ml. Acest tratament dă rezultate apreciabile.

Eficace este şi hiposulfitul de magneziu 10%, administrat zilnic în doză de 10 ml, i.m. sau mai ales i.v.

7. SCHIMBAREA LOCULUI DE MUNCĂ ŞI DE VIAŢĂ

La unii bolnavi manifestările alergice sînt rebele la diverse medicaţii şi cedează în schimb dacă pacientul îşi schimbă, fie locul de muncă, fie locuinţa, fie chiar oraşul. În genere, climatul de altitudine are efecte favorabile.

8. MODIFICAREA TERENULUI ALERGIC

Se poate obţine uneori prin *corectarea unui dezechilibru neurovegetativ vago-simpatic*, *a unui dezechilibru endocrin* etc.

III. HORMONOTERAPIA

Hormonoterapia constituie unul din mijloacele terapeutice cele mai eficiente în combaterea sindromelor alergice inveterate şi cu deosebire în stările astmatice.

Hormonoterapia împiedică starea alergică, care revine însă după oprirea tratamentului. Acţiunea sa este simptomatică şi nu cauzală. Interpretarea acţiunii hormonoterapiei este încă incertă. Acţiunile antiinflamatoare (inhibează proliferarea celulară în procesele inflamatoare cu etiologii diverse) şi antiflogistică sînt indiscutabile.

Halpern a reuşit experimental să inhibeze biogeneza histaminei prin cortizon. Hormonii corticoizi nu sînt substanţe antihistaminice, nu împiedică acţiunea antigen-anticorp.

Medicamentele din această categorie sînt : ACTH (adrenocorticotrofin — hormon), cortizonul, hidrocortizonul, Δ-cortizonul (meticorten sau metacortandrasin sau prednison sau cortansil), Δ-hidrocortizonul (prednisolon sau metacortandralon).

ACTH-ul este stimulentul corticosuprarenalei.

Cînd în sînge există o cantitate mare de cortizon sau hidrocortizon, atunci se frînează secreţia antehipofizară a ACTH, care dacă se menţine vreme mai îndelungată poate duce la atrofia corticosuprarenalei. De aceea, în corticoterapia prelungită se indică administrarea de ACTH la 2—3 săptămîni, pentru a se preîntîmpina aplazia corticosuprarenalei.

Se administrează în principiu pe cale intramusculară. Uneori se poate injecta prin perfuzie intravenoasă lentă de 4—8 ore, numai în soluţii diluate. Pentru calea intramusculară doza zilnică se repartizează în 4 fracţiuni (la fiecare 6 ore).

Scanned with OKEN Scanner

Doza de atac este de 75—100 mg pe zi (2—4 zile). Dozele de întreținere variază între 25 și 75 mg pe zi.

ACTH se prezintă sub formă de pudră albă care se dizolvă în soluție cloruro-sodică izotonică înainte de injectare. Păstrată la rece, soluția își păstrează eficiența numai 3 zile; după 24 de ore soluția își pierde deja o parte din activitate.

Afară de ACTH obișnuit, se utilizează de către unii ACTH cu acțiune prelungită, care are avantajul că necesită la început o singură injecție la 24 sau 48 de ore și mai tîrziu 2—3 injecții pe săptămînă. Formele de ACTH cu acțiune prelungită sînt: ACTH-gelatina, ACTH-zinc și ACTH-antihialuronidază. În bolile alergice, cu aceste preparate se obțin rezultate ceva mai slabe decît cu ACTH obișnuit.

Pentru a se asigura dacă corticosuprarenala este normală, se obișnuiește, înainte de începerea tratamentului cu ACTH, să se execute proba Thorn (răspunsul normal constă în aceea că eozinofilele, în număr de 200—500 pe mm^3, în sîngele circulant, scad,la 4 ore după injectarea de 25 mg ACTH intramuscular, cu cel puțin 50 %). Deși s-au observat eșecuri multe cu această probă, ea își păstrează încă valabilitatea.

De notat că față de hormonii corticoizi, ACTH are o *acțiune mai rapidă*. În schimb prezintă inconveniente în legătură cu modul de administrare și poate produce, după tratamente prelungite, epuizarea suprarenalei. De asemenea, datorită modului său de preparare, prezintă impurități proteinice care pot provoca, fie accidente alergice, fie un efect antihormonal.

Cortizonul se întrebuințează cel mai mult sub formă de acetat, fie pe cale intramusculară, fie mai ales pe cale bucală (comprimate de 5, 10 și 25 mg). Injecțiile de cortizon sînt indicate actualmente numai în cazuri grave (în care administrarea sa orală este mai puțin eficientă), deoarece poate provoca abcese la locul de injectare, indurații etc.

Doza de atac în bolile alergice este de 150—200 mg pe zi, repartizată în 3—4 prize. După 2—4 zile de doze de atac, se trece la o scădere progresivă, pînă se ajunge la doza totală de 2 000 mg.

Hidrocortizonul. Deși a fost izolat din anul 1937, experimentarea sa clinică a început abia în anul 1950.

Din punct de vedere chimic este: 17-hidroxicorticosteron. Este cunoscut sub numele de compusul *F* al lui Kendall. Se obține pe cale sintetică, printr-o metodă diferită de cea a cortizonului. Se utilizează sub *formă neesterificată* și sub *formă de acetat de dihidrocortizon*.

Forma neesterificată se resoarbe rapid pe cale bucală. Se admite că 0,15 g cortizon corespunde cu 0,10 g hidrocortizon forma necsterificată. Hidrocortizonul neesterificat se poate administra și intravenos în perfuzie lentă (în cazuri grave: rău astmatic). În mod obișnuit se întrebuințează sub formă de comprimate de 10 mg sau 25 mg. Tratamentul se începe cu doze de atac de 100—120 mg, timp de 2—4 zile, care se scad apoi progresiv, pînă la atingerea totalului de 1 000 mg. Din cauza absorbției sale rapide în organism și a eliminării sale rapide, doza zilnică trebuie divizată în 4—6 prize regulat distanțate în 24 de ore. *Acetatul de dihidrocortizon* este întrebuințat mai ales în injecții intraarticulare și nu se poate injecta intravenos, intramuscular sau subcutanat. În dermatozele alergice se utilizează sub formă de pomadă (1% sau 2,5%).

Δ-cortizonul (meticorten sau metacortandrasin sau prednison sau cortansil). Din punct de vedere chimic este Δ-1-dehidrocortizon. Steroid de sinteză, are în genere acțiunile cortizonului și hidrocortizonului, cu diferența că acestea se produc în doze de 3—5 ori mai reduse decît Δ-cortizon, care are de altfel și o toleranță mai bună. Cu doze curente nu dă retenție hidro-salină și eliminare crescută de potasiu. De aceea, bolnavilor cărora li se administrează Δ-cortizon nu este necesar să li se recomande un regim strict fără sare. Δ-cortizonul are o acțiune antiinflamatoare foarte puternică.

Scanned with OKEN Scanner

Se administrează numai pe cale bucală sub formă de comprimate. Cortansilul se prezintă sub formă de comprimate de 5 mg.

De reţinut, ca eficienţă, că 10 mg de Δ-cortizon corespund la 20—25 mg de ACTH, 30—35 mg de hidrocortizon, 40—50 mg de cortizon (cale bucală).

Δ-cortizonul se indică în cura de atac, de 4—5 zile, în doze de 40—60 mg pe zi, în cura de întreţinere dozele se scad progresiv, pînă se ajunge la o doză totală de 500—600 mg. Dozele zilnice trebuie fracţionate în 4—6 prize, egal distanţate. Deoarece Δ-cortizonul accelerează catabolismul protidelor, se recomandă ca regimul alimentar în cursul tratamentului să fie bogat în protide, iar uneori se asociază cu testosteron (care combate catabolismul protidic).

Δ-*hidrocortizonul* (prednisolon sau metacortandralon).

Se administrează în tratamentul de atac, timp de 3 zile, în doze de 20 mg pe zi. Următoarele 3 zile se utilizează în doză de 15 mg pe zi, alte 3 zile cîte 10 mg pe zi şi, în sfîrşit, încă cîteva zile cu doza zilnică de 5 mg.

INDICAŢIILE ACTH ŞI ALE CORTICOSTEROIZILOR

ACTH şi hormonii corticosteroizi se utilizează cu bune rezultate în afecţiunile alergice tenace (dermatoze) şi în special în starea de rău astmatic. Aceste tratamente au o aplicare clinică aproximativ din anul 1951. În ultimii ani au fost descoperite preparate din ce în ce mai eficiente, ca hidrocortizonul, Δ-cortizonul, Δ-hidrocortizonul.

Hormonii corticosteroizi dau în unele boli alergice rezultate rapide, chiar spectaculoase. Acţiunea lor este în schimb temporară, deoarece nu vizează cauza bolii, ci numai unele simptome. Această hormonoterapie nu reprezintă un mijloc de tratament al bolii alergice însăşi şi este recomandabil ca ea să fie utilizată numai în cazurile cînd alte metode terapeutice au fost ineficace.

CONTRAINDICAŢIILE ACTH ŞI ALE CORTICOSTEROIZILOR

Principalele contraindicaţii pentru aceste medicamente le reprezintă următoarele afecţiuni: hipertensiunea arterială, nefrita cronică, insuficienţa cardiacă, diabetul zaharat, boala Cushing şi stările de hipercorticism, tuberculoza, caşexia etc.

Supravegherea tratamentului cu ACTH şi hormoni corticosteroizi. Aceste medicamente pot provoca tulburări variate, care în genere se atenuează prin suprimarea tratamentului, cînd acesta nu a fost prea prelungit.

Aceste tulburări pot fi următoarele:

— tulburări psihice (agitaţie, psihoze);

— tulburări genitale (impotenţă, amenoree, hirsutism, acnee);

— simptome de hipercorticism cronic (boala Cushing, osteoporoză);

— tulburări de metabolism (retenţie hidro-salină, hipertensiune arterială; hipokaliemie care se traduce prin astenie, dispnee şi modificări ale electrocardiogramei; agravează diabetul şi stările prediabetice);

— maschează simptomele infecţiei (febra, durerea);

— maschează simptomele perforaţiei ulcerelor gastro-duodenale;

— insuficienţa suprarenală (astenie, hipotensiune, hipoglicemie) în tratamentele prelungite;

Scanned with OKEN Scanner

— tulburări de sensibilizare la ACTH (corticosteroizii nu dau fenomene de sensibilizare). Unele din inconvenientele şi complicaţiile semnalate pot fi preîntîmpinate sau ameliorate, chiar şi fără suprimarea tratamentului cu ACTH şi corticosteroizi.

Astfel, tulburările de metabolism pot fi prevenite dacă se recomandă un regim declorurat, dacă se controlează regulat greutatea bolnavului, tensiunea sa arterială, glicemia şi glicozuria. Pentru prevenirea hipopotasemiei se administrează clorură de potasiu 2—4 g pe zi în cursul tratamentului. Δ-cortizonul permite o mai bună întrebuinţare pentru combaterea retenţiilor hidro-saline.

În stările prediabetice sau chiar în cursul diabetului se poate asocia insulina. Actualmente se încearcă, cu rezultate încurajatoare, tratamentul cu hormoni corticosteroizi asociat antibioterapiei în combaterea unor boli infecţioase, inclusiv în unele forme de tuberculoză. Cum s-a mai amintit, în tratamentele prelungite cu corticosteroizi este necesară intercalarea ACTH pentru cîteva zile, la perioade de 2—3 săptămîni.

IV. ANTIHISTAMINICELE DE SINTEZĂ

Reprezintă o terapeutică recentă, iar primele cercetări asupra lor au fost întreprinse de Fourneau, Bovet, Staub, Halpern. În ultimii ani, numărul medicamentelor antihistaminice a crescut simţitor.

Antihistaminicele de sinteză sînt antagoniste ale histaminei.

Histamina este o substanţă chimică intermediară, care poate fi elaborată în orice ţesut sub efectul celor mai diverse agresiuni. Organismul recurge la această substanţă în diverse condiţii fiziopatologice şi în special în manifestările alergice.

Principalele proprietăţi farmacodinamice ale antihistaminicelor de sinteză sînt:

1. Suprimă efectele histaminei asupra musculaturii netede (histamina provoacă constricţia asupra intestinului, bronhiilor, uterului, vaselor).
2. Exercită o acţiune antiinflamatoare generală.
3. Nu modifică efectele secretoare ale histaminei.
4. Atenuează şi previn manifestările alergice din sindromele de alergie umorală.
5. Diminuează permeabilitatea capilară.
6. Împiedică şocul anafilactic, în special la cobai şi cîine.
7. Exercită o acţiune asupra sistemului nervos central. În doze terapeutice provoacă numai ocazional stare de excitaţie cu insomnie; cel mai frecvent însă au o acţiune sedativă.
8. Prezintă un efect anestezic local.
9. Au acţiune asupra sistemului nervos vegetativ. Unele antihistaminice (fenergan, multergan, antistin) posedă şi efecte anticolinergice.

MECANISM DE ACŢIUNE

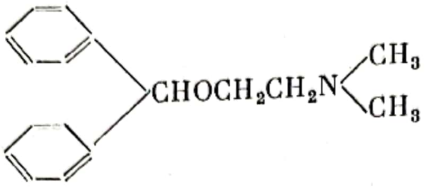
Între antihistaminice şi histamină există un antagonism de competiţie. Antihistaminicele se fixează pe receptorii celulari ai organelor de şoc, loc pe care îl ocupă în mod normal histamina. Astfel receptorii celulari fiind blocaţi, histamina nu-şi poate exercita efectele sale. Pellerat constată că după administrarea de antihistaminice creşte concentraţia de histamină în sînge. În modul acesta, histamina aflată pe receptorii celulari ai organelor de şoc este dizlocată şi apoi trecută în plasmă, unde este dezintegrată. Concomitent cu dizlocarea histaminei se produce şi retrocedarea fenomenelor clinice.

Scanned with OKEN Scanner

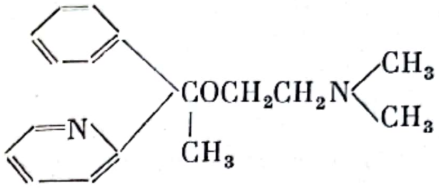
PREPARATELE MEDICAMENTOASE

Numărul actual al preparatelor antihistaminice este mare. Sheldon-Lovel-Mathews clasifică principalele antihistaminice de sinteză, după înrudirea lor chimică, în 4 grupe:

Grupa I cuprinde următoarele antihistaminice: benadril, dramamin, decaprin.

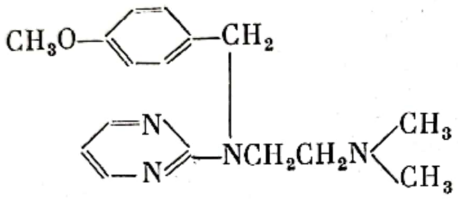


Benadril

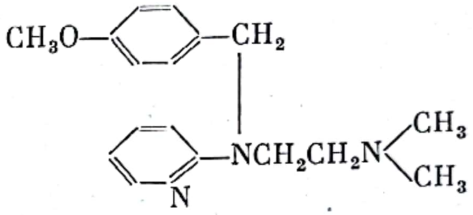


Decaprin

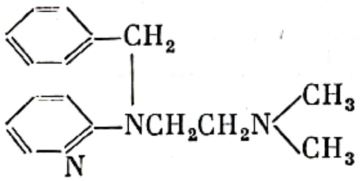
Grupa a II-a A cuprinde următoarele antihistaminice: neohetramin, piribenzamin, neoantergan.



Neohetramin

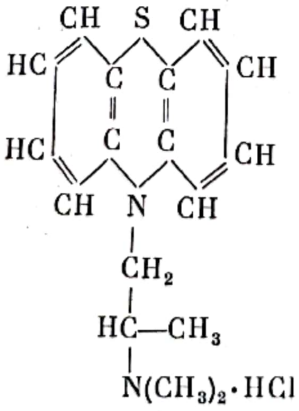


Neoantergan

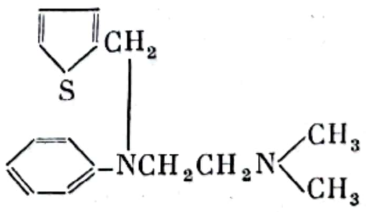


Piribenzamin

Grupa a II-a B cuprinde următoarele antihistaminice: fenergan, tenfadil, pirolazot, histadil, diatrin, tagaten.

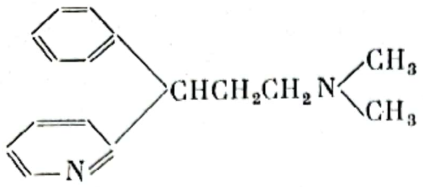


Fenergan

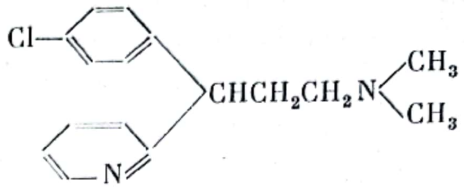


Diatrin

Grupa a III-a cuprinde următoarele antihistaminice: trimeton, clortrimeton, pironil.

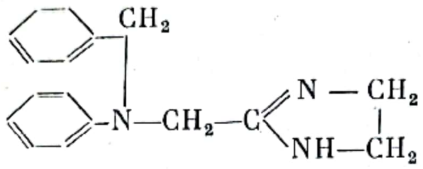


Trimeton



Clortrimeton

Grupa a IV-a (diverse) cuprinde următoarele antihistaminice: antistin, perazil, teforin.



Antistin

POSOLOGIA

După Hansel, dozele antihistaminicelor (în miligrame pentru adult) sînt indicate în tabelul alăturat:

Antihistaminice	Doza medie	Doza minimă eficientă	Dozele maxime în manifestările severe
1	2	3	4
Grupa I — mai puțin intense și sedative slabe			
Antistin	100—200	50	200
Perazil	50—100	25	200
Neohetramin	100—200	50	200
Teforin	25—50	25	100
Grupa a II-a — intense și sedative moderate			
Tagaten	50	25	100
Trimeton	25	12,5	100
Clortrimeton	4	2	12
Diatrin	25—50	—	—
Histadil	50—100	25	200
Neoantergan	50—100	25	200
Piribenzamin	50	25	100
Pirolazot	50	25	100
Grupa a III-a — intense și sedative puternice			
Benadril	50	25	200
Decaprin	25	12,5	75
Fenergan	25	10	60

MODUL DE ADMINISTRARE

Se face în genere pe cale bucală sub formă de drajeuri sau tablete. Doza zilnică se repartizează în mai multe prize, după durata acțiunii.

Pentru a se evita tulburările digestive, administrarea se face după masă.

Administrarea se mai poate face și pe cale injectabilă.

INCIDENTE ŞI ACCIDENTE. ANTIDOTURI

Antihistaminicele de sinteză pot provoca intoxicaţii accidentale grave. Din punctul de vedere al toxicităţii comparative a diverselor antihistaminice, Halpern le divide schematic în 2 categorii: categoria *A* cuprinde antihistaminicele analoge anterganului şi derivate, fie din piridin (neoantergan, piribenzamin), fie din piriden (teforin) etc.; categoria *B* cuprinde derivaţii fenotiazinei, care sînt mai puţin toxici (fenergan).

Doza letală pentru om este de 70 mg de substanţă pe kilocorp pentru medicamentele din categoria *A* (în special la copii moartea survine în 1/2—4 ore) şi de 300 mg pe kilocorp pentru fenergan (categoria *B*).

Simptomatologia intoxicaţiei cu antihistaminice de sinteză este dominată în special de tulburări ale sistemului nervos central. Substanţele din categoria *A* sînt mai ales convulsivante. Intoxicaţia cu fenergan în majoritatea cazurilor se manifestă printr-un somn comatos, alteori printr-o stare de agitaţie.

Uneori, chiar în doze terapeutice antihistaminicele provoacă oboseală, toropeală, somnolenţă, scăderea capacităţii de muncă.

În caz de intoxicaţie cu antihistaminice, întîi se fac spălături stomacale şi apoi se administrează antidotul. Pentru substanţele din categoria *A* se indică anticonvulsivante (fenobarbitalul este cel mai indicat). După oprirea crizelor convulsive apar fenomene de epuizare şi depresiune, care se combat cu cardiazol etc.

În intoxicaţia cu fenergan, care se manifestă cu stare depresivă însoţită de comă, nu se administrează barbiturice care agravează acţiunea hipnotică a fenerganului, ci se încălzeşte bolnavul şi se aşteaptă (se pot da doze uşoare de cafeină, teofilină) căci în 24 de ore bolnavul îşi revine. În cazul în care intoxicaţia cu fenergan se manifestă cu o stare de excitaţie (agitaţie, delir, hiperkinezie, hipertensiune arterială) se recomandă sedative: bromuri, cloral şi eventual luminal, în doze fracţionate şi modeste.

INDICAŢII

Antihistaminicele de sinteză sînt active în unele alergoze (boala serului, dermite alergice, urticarie, edem Quincke, intoleranţă medicamentoasă, rinită alergică, gastrite alergice). Pruritul este bine influenţat de antihistaminice. Deoarece eficacitatea antihistaminicelor este trecătoare, tratamentul trebuie prelungit. Această medicaţie nu realizează vindecarea stării alergice, ci permite numai prevenirea declanşării unei reacţii alergice, sau favorizează retrocedarea sa o dată ce a fost declanşată.

Antihistaminicele dau succese izolate şi inconstante în astmul bronşic.

Experienţa arată că preparatele antihistaminice au o acţiune inegală asupra diferitelor boli alergice, fiind active în alergozele umorale cu anticorpi circulanţi şi aproape inactive în alergozele în care anticorpii sînt intracelulari; în schimb, însă, graţie celorlalte acţiuni farmacodinamice au întrebuinţare în combaterea fragilităţii capilare (hipopermeabilizant al peretelui capilar), în tratamentul bolii hipertensive (acţiune sedativă centrală şi efect hipotensiv), în tratamentul bolii Parkinson (depresiv central şi al sistemului extrapiramidal), în tratamentul gastritelor şi al bolii ulceroase (efect anesteziant şi antiinflamator local) etc.

Numărul antihistaminicelor de sinteză este în continuă creştere. În ultimii ani au apărut preparate noi, ca: dramamin, fibistin, buclizin, sendostin, avil, plunosin, sinopen etc.

Actualmente se consideră că nu există un antihistaminic eficace şi suportabil pentru toţi bolnavii, de aceea trebuie să se încerce diferite preparate, pentru ca să se găsească cel mai indicat pentru fiecare caz în parte.

Scanned with OKEN Scanner

PLAN TERAPEUTIC

Schematic, se poate stabili următorul indicator terapeutic pentru specificul diverselor stări alergice (G. Fabiani):

Şocul anafilactic poate fi evitat, în caz de seroprofilaxie sau seroterapie, prin desensibilizare după metoda Besredka. Cînd şocul n-a putut fi evitat, atunci el poate fi combătut prin efectul rapid al adrenalinei.

Alergia umorală (coriză spasmodică, polinoză, astm, urticarie, migrene etc.) presupune în primul rînd descoperirea alergenului cauzal (prin anamneză şi teste cutanate) şi în al doilea rînd evitarea pătrunderii lui în organism prin inhalaţie sau ingestie (profilaxie).

Tratamentul curativ se reduce la desensibilizare sau medicaţie simptomatică sau modificatoare a terenului alergic. Din ultimele categorii se utilizează antihistaminicele, medicamentele cu acţiune pe sistemul neurovegetativ, hormonoterapia corticosuprarenală (în formele mai severe) etc.

Alergia tisulară (tip dermite de contact) presupune ca tratament eficace descoperirea alergenului cauzal şi evitarea lui. Celelalte terapeutici, ca desensibilizarea sau corticoterapia suprarenală, sînt ineficace sau cel mult au un efect paliativ (cazul hormonoterapici aplicate, fie general, fie local).

Alergia bacteriană (exemplu: alergia tuberculoasă etc.) se tratează prin medicaţia antiinfecţioasă. Rezultate bune s-au obţinut în ultimul timp prin asocierea antibioticelor cu corticoterapia.

Alergia prin autoanticorpi, care produce adesea o boală de autoîntreţinere, datorită faptului că elementele unui ţesut lezat — căpătînd comportarea unor corpi străini — produc autoanticorpi, care prin fixare pe ţesuturile normale le lezează, acestea la rîndul lor dînd naştere din nou autoanticorpilor, se tratează în funcţie de etio-patogenie.

În aceste cazuri, cortizonul, salicilatul de sodiu pot acţiona prin diminuarea reacţiilor inflamatoare.

ERATĂ

Pag.	*Rîndul :*	*În loc de :*	*Se va citi :*
20	tabel 1 coloana 3	5—10 u	5—10 u Bodanski
73	15 de sus	8—10 mm	0,8—1 mm
218	21 de sus	factor trombocitar	factor trombocitar accelerator
444	11 de jos	1 mg la 6 ore	20—25 mg pe zi în patru prize egale

„Medicina internă vol. VI"

Scanned with OKEN Scanner

Responsabil de carte: dr. Rădulescu Natalia şi dr. Suţeanu Ştefan
Tehnoredactor: Ruth Schwind şi Petre Ioan.
Corector: Leordeanu Violanda

Dat la cules: 25.03.1959. Bun de tipar: 16.06.1959. Tiraj 10.000+100+50. Hîrtie: velină ilustraţii de 80 gr/m² 8/61×86. Coli editoriale: 69,90. Coli de tipar: 78,5+5 planşe tipar plan. A.: 03634/1959. Indicele de clasificare pentru bibliotecile mari: 616 1/9. Indicele de clasificare pentru bibliotecile mici: 61

Tiparul executat sub comanda Nr. 90374 de Combinatul Poligrafic Casa Scînteii „I. V. Stalin" — Bucureşti R.P.R.

Scanned with OKEN Scanner